

Aus der  
Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Psychosomatik und  
Psychotherapie  
der Medizinischen Fakultät Charité  
der Humboldt-Universität zu Berlin

DISSERTATION

Depressivität bei Patienten mit chronischer Hepatitis C vor  
und während der Behandlung mit  $\alpha$ -Interferon und Ribavirin

Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité  
der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Jana Marit Schüle

aus Lich, Hessen

Dekan: Prof. Dr. Joachim W. Dudenhausen

Gutachter:

1. PD Dr.med. Matthias S. Rose
2. Prof. Dr.med. Dipl.psych. J. Kugler
3. Prof. Dr.med. W. Herzog

Datum der Promotion: 23. August 2005

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2.</b>	<b>Forschungsstand – hepatologisch</b>	
2.1.	Das Hepatitis C – Virus	3
2.2.	Klinik und Diagnostik der Hepatitis C	5
2.3.	Verlauf und Prognose	8
2.4.	Therapie	10
2.4.1.	$\alpha$ -Interferon	10
2.4.2.	Ribavirin	13
2.4.3.	Kombinationstherapie von $\alpha$ -Interferon und Ribavirin	14
<b>3.</b>	<b>Forschungsstand – psychosomatisch</b>	
3.1.	Krankheitsmodelle als Grundlage für die psychoimmunologische Forschung	16
3.2.	Psychoneuroimmunologie (PNI)	20
3.3.	Kausale Verknüpfungen zwischen Depressivität und somatischer Krankheit	21
3.3.1.	Betrachtung des afferenten Aspekts	22
3.3.2.	Betrachtung des efferenten Aspekts	26
3.4.	Versuch eines theoretischen integrativen Modells	29
<b>4.</b>	<b>Hypothesen</b>	<b>30</b>
<b>5.</b>	<b>Operationalisierungen</b>	
5.1.	Biomedizinische Parameter	33
5.1.1.	Leberschädigung	33
5.1.2.	Arzneimittelnebenwirkungen	34
5.2.	Psychologische Parameter: Depressivität	36
5.3.	Statistische Berechnungen	38
<b>6.</b>	<b>Durchführung, Untersuchungsplan und –design</b>	
6.1.	Biomedizinische Untersuchungen	39
6.2.	Psychometrische Untersuchungen	40
<b>7.</b>	<b>Patientenkollektiv</b>	<b>41</b>

<b>8.</b>	<b>Ergebnisse: biomedizinische Parameter</b>	
8.1.	Biomedizinischer Ausgangsstatus	44
8.1.1.	Leberschädigung	44
8.2.	Therapieverläufe	46
8.2.1.	Leberschädigung	46
8.2.2.	Arzneimittelnebenwirkungen	49
8.3.	Behandlungsergebnisse	53
8.3.1.	Response	53
8.3.2.	Einfluß somatischer Parameter auf die Behandlungsergebnisse	54
8.4.	Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse	56
<b>9.</b>	<b>Ergebnisse: Psychologische Parameter</b>	
9.1.	Ausgangsstatus: Depressivität	57
9.2.	Therapieverlauf: Depressivität	60
9.3.	Psychiatrische Prädiktoren	64
9.4.	Depressivität und Behandlungsergebnis	65
9.5.	Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse	68
<b>10.</b>	<b>Diskussion</b>	
10.1.	Methodenkritik	69
10.2.	Patientenkollektiv	71
10.3.	Zu den biomedizinischen Ergebnissen	71
10.4.	Zu den psychometrischen Ergebnissen	74
10.4.1.	Zur Hypothese 1a	74
10.4.2.	Zur Hypothese 1b	80
10.4.3.	Zur Hypothese 2a	81
10.4.4.	Zur Hypothese 2b	82
10.4.5.	Zur Hypothese 3	85
<b>11.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	88
<b>12.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	90
<b>Anhang 1:</b>	<b>Fallbeschreibungen</b>	98
<b>Anhang 2:</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	102
<b>Anhang 3:</b>	<b>Die Allgemeine Depressions Skala (ADS)</b>	104
<b>Anhang 4:</b>	<b>Das Beck'sche Depressions Inventar (BDI)</b>	105

## 1. Einleitung

Die chronische Infektion mit dem erst 1989 identifizierten Hepatitis C Virus (HCV) betrifft nach Schätzungen heute 170-200 Millionen Menschen weltweit (Lohmann et al., 1999; Preston & Wright 1996). Obwohl ein wichtiger Übertragungsweg, die Transfusion viruspositiver Blutprodukte, durch Überprüfung von Blutspendern heutzutage an Bedeutung verloren hat, kommt einigen Autoren zufolge die größte Welle von Hepatitis C-Erkrankungen noch auf uns zu. Dies ist dem langsamen Verlauf und chronischen Charakter der Infektion zuzuschreiben, die in vielen Fällen über Jahre hinweg asymptomatisch verlaufen kann, ohne diagnostiziert zu werden. Trotz des zunächst recht harmlosen klinischen Erscheinungsbildes der chronischen Hepatitis C ist der Bedarf nach einer effektiven antiviralen Therapie drängend, um späte Folgeerscheinungen wie die Leberzirrhose und das hepatozelluläre Karzinom möglichst zu verhindern.

Zahlreiche internationale Studien beschäftigen sich seit mehr als einem Jahrzehnt damit, eine effektive Therapie der chronischen Hepatitis C zu finden. Die bis heute größten Erfolge wurden bei der Behandlung mit  $\alpha$ -Interferon beobachtet, obwohl die Responderrate in den verschiedenen Veröffentlichungen bei enttäuschenden 10-20% liegt. Versuche, diese Ergebnisse zu verbessern, führten unter anderem zu dem Einsatz des Virusstatikums Ribavirin, so daß heute die Kombinationstherapie die Methode der Wahl darstellt mit einer Responderrate von ca. 36-41% (McHutchinson 2002). Neuere Forschungsarbeiten untersuchten weiterhin Kombinationsmöglichkeiten mit anderen Virusstatika, den Einsatz von Proteaseinhibitoren und die Verwendung chemisch veränderter Interferone. Nicht zuletzt wird parallel nach dem Grund für die hohe Interferonresistenz des HCV gesucht.

In Anbetracht der Tatsache, daß trotz intensiver Forschung in den nächsten Jahren aller Voraussicht nach kein Medikament zur klinischen Anwendung zugelassen werden wird, welches das  $\alpha$ -Interferon ersetzen könnte, ist es wichtig, die Wirkungsweise der Substanz besser kennenzulernen und die Betreuung der Patienten, die sich dieser nebenwirkungsreichen Behandlung unterziehen, zu optimieren.

Unter den zahlreichen unerwünschten Effekten des  $\alpha$ -Interferons gehören die psychiatrischen Nebenwirkungen wie organische Psychosyndrome, Depressionen und andere Affektstörungen zu den schwersten Befunden, die einen großen Teil der behandelten Patienten betreffen und nicht selten zum Therapieabbruch zwingen. Über suizidale Tendenzen, Suizidversuche sowie durchgeführte Suizide wird von verschiedenen Autoren berichtet (Janssen et al., 1994; Renault et al., 1987). Zu dem großen Forschungsbedarf, der zur Erfassung solcher psychiatrischer Nebeneffekte noch besteht, soll hier ein Beitrag geleistet werden. Es soll nicht nur Depressivität vor und während der Interferontherapie beobachtet und dokumentiert werden, sondern auch nach klinischen Methoden gesucht werden, wie man diese Nebenwirkung früh und zuverlässig erfassen kann, um schwerwiegende Entwicklungen zu vermeiden.

Die Forschung nach den Wirkungsmechanismen des  $\alpha$ -Interferons wurde in den letzten Jahren vorwiegend auf virologische und biochemische Denkansätze fokussiert. Es soll nicht angezweifelt werden, daß auf diese Weise die Zielsetzung - die Optimierung und Weiterentwicklung der Interferontherapie - erreicht werden kann. Bedenkt man jedoch die zunehmenden Erkenntnisse über die Modulation der Immunantwort durch z. B. Streß oder Depressivität, so erscheint es sinnvoll, zusätzlich psychosoziale Faktoren in die Betrachtung mit einzubeziehen. Dies sollte dabei helfen können, die Mechanismen, die dem Erwerb und

dem Verlauf der Hepatitis C sowie dem mangelnden Ansprechen mancher Patienten auf  $\alpha$ -Interferon zugrundeliegen könnten, genauer zu beleuchten. In diesem Sinne soll in der vorliegenden Arbeit auch erkundet werden, welche Umstände und Gegebenheiten außer virologischen und biochemischen Faktoren den Behandlungserfolg beeinflussen können. Da das Immunsystem des Patienten, und hier vor allem die zelluläre Immunabwehr, für den Erwerb einer Virushepatitis sowie für den Erfolg einer Interferontherapie eine maßgebliche Rolle spielt, wird demnach untersucht werden, welche individuellen psychosozialen Faktoren des Patienten diese Abwehr beeinträchtigen könnten. Diese Überlegungen werden sich in der vorliegenden Arbeit auf die Depressivität als einen möglichen Einflußfaktor konzentrieren.

Demzufolge werden folgende Schwerpunkte in der vorliegenden Studie gesetzt:

- Es soll überprüft werden, ob Depressivität ein Begleitsymptom der Hepatitis C ist.
- Das Auftreten von Depressivität als einer der unerwünschten Begleiteffekte der  $\alpha$ -Interferontherapie soll analysiert und dokumentiert werden.
- Es soll untersucht werden, ob die Depressivität als vorbestehender Persönlichkeitsfaktor den Schweregrad der psychiatrischen Nebenwirkungen des  $\alpha$ -Interferons und/oder den Erfolg einer  $\alpha$ -Interferontherapie beeinflussen kann.
- Es soll nach klinisch verwendbaren Meßmethoden gesucht werden, anhand derer man das Risiko für das Auftreten von schweren depressiven Nebenwirkungen unter einer  $\alpha$ -Interferontherapie frühestmöglich erkennen und einschätzen kann.

Die vorliegende Arbeit versteht sich damit weder als eine nur hepatologische noch als eine nur psychologische Untersuchung. Sie versucht vielmehr, beide Bereiche miteinander zu verknüpfen und dadurch Einblicke in die Entstehung bzw. Verstärkung von Depressivität im Rahmen einer  $\alpha$ -Interferontherapie zu erlangen. Das größte Gewicht soll dabei auf der klinischen Relevanz und Anwendbarkeit liegen. Somit versteht sich die Studie als ein Beitrag zur psychosomatischen, im Speziellen zur psychoneuroimmunologischen Forschung.

## 2. Forschungsstand – hepatologisch

Bis 1975 waren nur zwei Hepatitis-Viren bekannt: das Hepatitis-B-Virus (HBV, "Serumhepatitis") und das Hepatitis-A-Virus (HAV, "infektiöse Hepatitis"). Als 1964 die ersten diagnostischen Tests entwickelt wurden, die spezifisch eine Infektion mit dem HBV nachweisen konnten, und ab 1973 mit weiteren Tests auch das HAV als Verursacher der häufig beobachteten posttransfusionellen Hepatitiden ausgeschlossen werden konnte, wurde klar, daß die Großzahl der Posttransfusionshepatitiden ("PTH-Hepatitis") nicht durch eines der bekannten Viren verursacht wurden. In den Fällen, in denen auch Epstein-Barr- und Cytomegalie-Virus als Krankheitsauslöser ausgeschlossen werden konnten, blieb nur die Diagnose Non-A-Non-B-Hepatitis. Es folgten jahrelange Bemühungen, das unbekannte Virus, das diese sogenannte "PTH-NANB" hervorrief, zu isolieren. 1989 konnte das infektiöse Agens identifiziert und beschrieben werden: das Hepatitis-C-Virus, kurz HCV.

### 2.1. Das Hepatitis-C-Virus

#### *Virusaufbau*

Das HCV ist ein ca. 30-38 nm großes, behülltes Virus mit einem RNA-Genom positiver Polung, das aus ca. 9500 Nukleotiden (ca. 9,5 kB) besteht (Abb.1). Die vergleichenden Analysen der Nukleotidsequenz und der zugehörigen Aminosäuresequenz weisen auf eine Verwandtschaft mit der Familie der Flaviviren (z.B. Gelbfieber; die meisten Flaviviren werden durch Arthropoden übertragen) und der Pestiviren (z.B. Schweinediarrhoe, diese Viren spielen nur in der Veterinärmedizin eine Rolle) hin.

Das Genom ist durch enorme genetische Heterogenität gekennzeichnet, wodurch sechs Genotypen (1-6) und mehr als 50 Subtypen (mit Kleinbuchstaben markiert) unterschieden werden können. Die häufigsten Typen sind 1a, 1b, 2a und 2b. Die Genotypen 1, 2 und 3 sind weltweit verbreitet, während die Genotypen 4 und 5 vor allem in Afrika und der Genotyp 6 hauptsächlich in Asien isoliert werden konnten.

Die größte Heterogenität weist das N-terminale Ende des E2-Gens auf, die sogenannte "hypervariable Region 1". Hiermit ist das Virus in der Lage, auf den hohen Selektionsdruck, den die Abwehrmechanismen des Wirtsorganismus ausüben, zu reagieren.

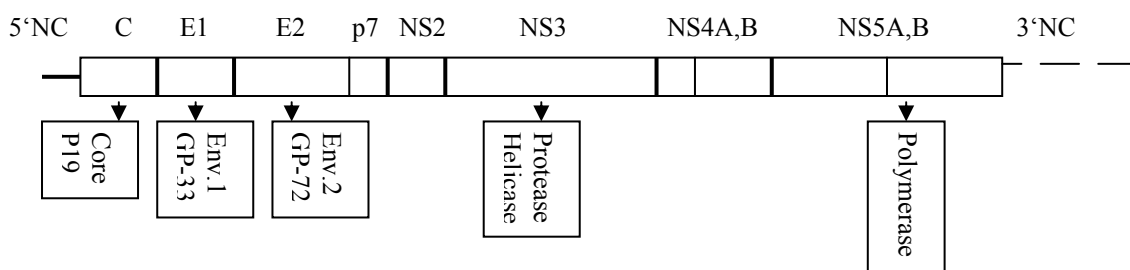


Abb.1: Die schematische Darstellung des HCV-Genoms (nach Purcell 1997)  
(C core, E envelope, NS non-structural, p protein, NC non-coding)

Der größte Teil des Virusgenoms kodiert Non-Struktur-Proteine. Diese stellen mindestens sechs Enzyme dar, unter denen eine Protease, eine Helicase und eine RNA-Polymerase identifiziert wurden. Die Non-Struktur-Proteine werden durch virale Proteasen an den

entsprechenden Stellen geschnitten (Kayser 1989). Neueste Untersuchungen (z.B. Song et al., 1999) zeigen, daß eine kurze Aminosäuresequenz innerhalb von NS5A (siehe Abb.1) großen Einfluß auf die antivirale Aktivität von  $\alpha$ -Interferon besitzt. Diese Region wurde daraufhin "IFN-sensitivity determining region" (ISDR) benannt. Über die Bildung von Komplexen mit der Proteinkinase PKR und die Blockierung der von der PKR abhängigen Signalvorgänge des Wirtsorganismus (Gale et al., 1999) erfolgt durch sie eine zumindest teilweise Inhibition der antiviralen Wirkung des  $\alpha$ -Interferons. Die PKR ist ein Wirtsenzym, das für die Übermittlung der  $\alpha$ -Interferon-Effekte von essentieller Bedeutung ist, so daß ihr Ausfall höchstwahrscheinlich den Erfolg einer  $\alpha$ -Interferonbehandlung stark beeinträchtigen kann (Dusheiko 1995).

Die Strukturproteine (C, E1, E2) sind am N-terminalen Ende (5') lokalisiert. C verschlüsselt ein RNA-bindendes Nukleokapsid (core p19), E1 und E2 sind glykosylierte Hüllproteine (envelope). Diese Proteine werden nach der Translation in der infizierten Wirtszelle durch deren Signalpeptidase voneinander getrennt.

Laborchemisch können drei Virusfraktionen verschiedener Dichte getrennt werden. Bei näherer Betrachtung zeigt sich, daß diese Fraktionen zustande kommen, daß das HCV an Serum- $\beta$ -Lipoproteine (LDL) binden kann, die wahrscheinlich den Eintritt in die Hepatozyten via Endozytose erleichtern. Außerdem wird dadurch eventuell die Antigenität "maskiert", was zur Viruspersistenz im Wirtsorganismus beitragen dürfte (Dusheiko 1995). Eine weitere Dichtefraktion, aus dem Serum chronisch infizierter Individuen isoliert, wird durch Virus-Antikörper-Komplexe gebildet. Inokulate mit hohem Titer solcher Komplexe zeigen deutlich geringere Infektiosität als andere Inokulate, bei denen der entsprechende Titer niedrig ist oder fehlt.

### *Immunität*

Die genetische Heterogenität des HCV, ähnlich wie die des HIV, erschwert es dem Immunsystem des Infizierten, das Virus aus dem Organismus zu entfernen. Die hypervariable Region 1 ist der Grund für die Entstehung sogenannter Quasispezies, d. h. Viruspopulationen, die sich in kleinen Sequenzen signifikant unterscheiden und dadurch der zellulären und humoralen Abwehr entgehen können. Dies mag ein Grund für die hohe Chronifizierungsrate (> 80%) und die fehlende Ausbildung von dauerhafter Immunität nach der Ausheilung der Erkrankung sein. Auch die Suche nach einem Impfstoff ist daher bis heute erfolglos geblieben. Allerdings gibt die Entdeckung, daß die Variabilität des Genoms limitiert zu sein scheint und ein Gemisch von Serumglobulinen durchaus in der Lage sein kann, zumindest einige Formen des Virus abzuwehren, Anlaß zur Hoffnung auf die Entwicklung eines polyvalenten Impfstoffs (Purcell 1997).

### *Epidemiologie*

In den 70er und 80er Jahren war die posttransfusionelle NonA-NonB-Hepatitis (PTH-NANB) die häufigste durch Bluttransfusionen übertragene Krankheit. 80-90% aller Hepatitiden, die nach einer Transfusion auftraten, konnten in prospektiven Studien durch den Ausschluß anderer viraler Erreger als NANB klassifiziert werden. Da für 20-40% aller akuten Hepatitiden in den USA Anfang der 80er Jahre das unbekannte NANB-Agens verantwortlich gemacht werden mußte, von den entsprechenden Patienten aber nur 5-10% jemals eine Bluttransfusion erhalten hatten, führte man weitere Studien zum Übertragungsweg des Virus durch. Diese ergaben, daß 42% jener ungeklärten Fälle ehemalige oder aktive i.v.-



Drogenabhängige waren, 5% im Gesundheitswesen mit erhöhtem Expositionsrisiko beschäftigt waren und weitere 10% entweder häufig wechselnde Geschlechtspartner hatten oder aber einen Partner, der schon mit dem Virus infiziert war. Klinikpersonal, das sich mit infizierten Nadeln HCV-positiver Patienten verletzt hatte, wurde zu 4-10% seropositiv. Das Risiko für die Entwicklung einer Hepatitis hing dabei direkt von der inokulierten Virusdosis ab (Choo 1990, Conjeevaram 1999). Die restlichen, unbekannt gebliebenen Ansteckungswege, die für die sogenannten "sporadischen" Infektionen zuständig gemacht werden müssen, sind Gegenstand epidemiologischer Forschung. Die Prävention konzentriert sich derzeit vor allem auf die Eliminierung des Virus aus Blut und Blutprodukten durch Spenderscreening und auf die Bekämpfung des "needle-sharing" unter Drogenabhängigen.

### *Nachweismethoden*

Nachdem die Tragweite und die Bedeutung der NANB-Hepatitis erkannt worden war, spezifische Tests aber noch auf sich warten ließen, wurden sogenannte Ersatztests eingesetzt. Man stellte in verschiedenen Studien fest, daß der Ausschluß von Blutspendern, deren Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) im Serum um mehr als zwei Standardabweichungen von dem oberen Grenzwert des Normalbereiches nach oben abwichen, die Infektionsgefahr für Blutempfänger um 30% senken konnte.

Trotzdem war die Verbreitung des Virus schon weit fortgeschritten: retrospektive Studien an Empfängern von Bluttransfusionen wiesen in den USA bei 6% dieser Patienten anti-HCV-Antikörper im RIBA-1-Test (recombinant immunoblot assay) nach. Im Vergleich dazu wurde die Serokonversion nur bei 1% der Posttransfusionspatienten in Europa, aber bei fast 100% der US-amerikanischen Hämophiliepatienten, die Blutkonzentrate verschiedener Spender bekommen hatten, vorgefunden.

Bei der Betrachtung dieser Ergebnisse bleibt immer die Art des durchgeführten Bluttests zu berücksichtigen. Verwandte man zunächst nur ELISA-Tests (enzyme linked immuno sorbent assay) der 1. Generation, die nur eine Sensitivität von 60-80% aufwiesen, sollte die zweite Generation, ELISA-2, weitere 10-20% der infizierten Personen entdecken können. Heutzutage weiß man jedoch, daß zum sicheren Virusnachweis Gegenproben mit der zweiten Generation des RIBA-Tests und mit der PCR-Reaktion (polymerase chain reaction), welche nicht die Antikörper gegen das Virus, sondern dessen Genom nachweist, notwendig sind. Die PCR ist heutzutage unverzichtbar, um das sogenannte "diagnostische Fenster" zu umgehen, d.h. die Phase zwischen Inokulation des Virus und Immunantwort des Wirtsorganismus, in der noch keine Antikörper beim Infizierten nachweisbar sind.

## 2.2. Klinik und Diagnostik der Hepatitis C

Der Begriff "chronische Hepatitis" bezeichnet einen Entzündungsprozeß der Leber, der sich über mindestens 6 Monate hinzieht, ohne Zeichen einer Befundverbesserung aufzuweisen. Nach einer Erhebung von Alter (1994) verursacht das HCV 34% aller chronischen Hepatitiden, kaum weniger als der Alkoholabusus mit 35%. Das HBV liegt in dieser Statistik nur bei 9%. Nach Hoofnagle (1997) ist das HCV sogar für 70% aller chronischen und 20% aller akuten Hepatitiden in den USA verantwortlich. Schätzungen berichten über eine weltweite Infiziertenzahl von 200 Millionen Menschen (Preston & Wright 1996).

Die Inkubationszeit beträgt im Mittel 6-8 Wochen, allerdings können auch Fälle mit viel kürzerer (1-2 Wochen) oder längerer (bis zu 26 Wochen) Latenz auftreten. Da aber die Infektion zu über 95% nicht in diesem ersten (akuten, aber klinisch stummen) Stadium

bemerkt und diagnostiziert wird, kann häufig nicht das Ereignis nachvollzogen werden, durch das die Übertragung erfolgt ist. Es wurde festgestellt, daß auch asymptomatische Träger des Virus infektiös sein können. Das Maß für die Infektiosität und die Persistenz des Virus im Organismus ist der Nachweis der HCV-RNA und deren Titer im Serum.

### *Klinik*

Klinisch lassen sich Hepatitis A, B, C, D und E im akuten Stadium nicht unterscheiden (Siegenthaler 1992). Zunächst wird ein Prodromalstadium beobachtet, das etwa 2-7 Tage andauert und mit unspezifischen Symptomen wie subfebrilen Temperaturen, allgemeinen grippalen Beschwerden, Appetitlosigkeit, Juckreiz, Übelkeit, Erschöpfungsgefühl, Fieber und Druckschmerz im rechten Oberbauch einhergeht. Gelegentlich können ein flüchtiges Exanthem und in 5-20% der Fälle auch arthralgische Beschwerden auftreten. Im folgenden akuten Stadium kann in ca. 25% eine vergrößerte und druckdolente Leber getastet werden, seltener ist auch eine Splenomegalie festzustellen. In 20-30% kann eine Gelbfärbung von Haut und Skleren (Ikterus) beobachtet werden.

Studien zur Manifestation der posttransfusionellen NANB-Hepatitis fanden insgesamt nur bei 4,7% (Hopf et al., 1990) bzw. 12,8% (DiBisceglie et al., 1991) der Betroffenen klinische Symptome. Etwa die Hälfte aller chronischen Fälle von Hepatitis C werden als Zufallsbefund bei Routineuntersuchungen entdeckt. Nur etwa ein Drittel der Patienten sucht wegen unspezifischen Symptomen wie Müdigkeit, Verstimmung, Oberbauchbeschwerden (Druck- oder Völlegefühl, "Leberschmerzen") oder Leistungsabfall den Arzt auf. Häufig wird die Diagnose erst beim routinemäßigen Screening von Blutspendern gestellt, manche Fälle werden sogar erst in fortgeschrittenem Stadium durch herabgesetzte Leberfunktion auffällig.

### *Laborbefunde*

Bei der symptomatisch verlaufenden Form der akuten Erkrankung beobachtet man in 80% dieser Fälle einen Anstieg der Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) auf ca. das 10-fache der oberen Normgrenze. Ikterische Verläufe sind eher selten (20-30%), dabei bleibt das Serumbilirubin gewöhnlich unter 12 mg/dl und normalisiert sich innerhalb von vier Wochen. Die akute Phase dauert ca. 2-12 Wochen. Daraufhin wird im Falle einer Ausheilung die HCV-RNA negativ und die Transaminasen fallen in den Normbereich zurück. In 50 bis 85% (Hoofnagle 1997) jedoch chronifiziert die Erkrankung. Die HCV-RNA bleibt nachweisbar, während die Transaminasen mäßig erhöht bleiben oder sogar normal werden (Abb.2).

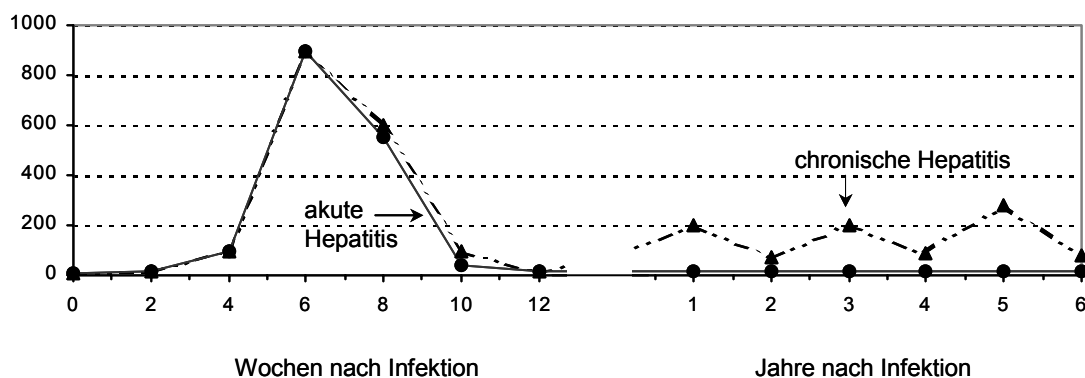


Abb.2: GPT-Verläufe der akuten, ausheilenden bzw. der chronifizierenden Hepatitis C (nach Hoofnagle 1997)

Die Werte der  $\gamma$ -Glutamyltranspeptidase ( $\gamma$ GT) und der alkalischen Phosphatase (AP) sind typischerweise in allen Stadien normal. Ihre Erhöhung findet sich bei dem Vorliegen weiterer Leberschäden anderer Ätiologie, vor allem solchen mit komplizierender Cholestase. Nur wenn, wie es bei 20-30% der Patienten mit chronischer Hepatitis C der Fall ist, die Erkrankung im weiteren Verlauf mit einem zirrhotischem Umbau der Leber einhergeht, sinken auch Lebersyntheseparameter wie Cholinesterasen (CHE), Gesamt-Serumprotein, Albumin und  $\alpha$ - bzw.  $\beta$ -Globuline ab.

### *Diagnostik*

Da das Virus vor allem beim chronischen Verlauf der Hepatitis C nicht zu allen Zeiten sicher nachweisbar sein muß und eine Transaminasenerhöhung nicht immer vorliegt, können weder die Laborwerte, noch die Antikörpertiter oder sogar der direkte Virus-RNA-Nachweis aus dem peripheren Blut alleine eine Infektion sicher ausschließen. Dies erschwert zusammen mit dem oft unspezifischen Erscheinungsbild der Krankheit die Diagnose. Nur das Zusammentreffen von anti-HCV-Antikörpern im Serum mit dem positiven HCV-RNA-Nachweis mittels der PCR und der bestätigenden Leberbiopsie kann die Erkrankung sicher von anderen Lebererkrankungen unterscheiden (Abb.3). Dies folgte aus Studien, in denen gezeigt wurde, daß auch beim Vorliegen biochemischer Normalwerte und fehlender anti-HCV-Antikörper der RNA-Nachweis positiv sein konnte. Ebenso konnten histologische Leberschädigungen bei Patienten gefunden werden, die in allen laborchemischen Nachweisverfahren negative Befunde aufweisen. Bei Patienten mit einem negativen RNA-Test (PCR) bei einem positiven Antikörpernachweis konnte zu ca. 60% die Virus-RNA in Leberbiopsaten (Dries et al., 1999) nachgewiesen werden.

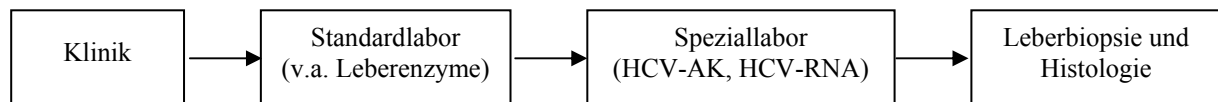


Abb.3: Flußschema zur Diagnostik der chronischen Hepatitis C.

### *Histologie*

Eine zuverlässige Einschätzung des Schweregrades der Entzündung kann nur die Leberbiopsie ermöglichen. Die histologischen Veränderungen allerdings, die dabei nachgewiesen werden können, sind zwar typisch für eine chronische Hepatitis C, können aber nicht sicher zwischen dieser und anderen chronischen Leberentzündungen unterscheiden.

Am häufigsten findet sich eine milde Entzündung mit dichter portaler Lymphozyteninfiltration. Falls Mottenfraßnekrosen vorhanden sind, bleiben sie meist lokalisiert. In 60% der Fälle wird eine Schädigung der kleinen Gallengänge beobachtet, die sich in Vakuolisierung, Hydropisierung und Eosinophilie des Zytoplasmas sowie Kernpyknose ausdrückt, wobei häufig eine kompensatorische Zellproliferation zu bemerken ist. Ein weiteres Charakteristikum ist das Vorkommen von Lymphfollikeln innerhalb der Portalfelder, die teils als scharf begrenzte Strukturen mit Keimzentrum, teils als lose Lymphozytenaggregate imponieren. Auch eine Leberzellverfettung kann bei der Hälfte der Patienten festgestellt werden (Meyer zum Büschenfelde 1992).

Differentialdiagnostisch zu erwägen sind bei einer nachgewiesenen chronischen Entzündung vor allem andere virusinduzierte Hepatitiden (HBV, Delta-Agens, EBV, Zytomegalie-Virus),

autoimmune Lebererkrankungen, toxische Leberschäden durch Alkohol, Medikamente oder Chemikalien sowie seltenere Ursachen der Leberzirrhose wie primär biliäre Zirrhose, Morbus Wilson, Hämochromatose, verschiedene Stoffwechselerkrankungen, sekundär biliäre Zirrhose, primär sklerosierende Cholangitis und vaskulär bedingte Leberzirrhose.

## 2.3. Verlauf und Prognose

### *Laborchemische Verläufe*

Man beobachtet drei typische Verläufe der chronischen Hepatitis C, die anhand ihrer laborchemischen Charakteristika unterschieden werden (Córdoba et al., 1994):

Für die häufigste Form ist das episodische Ansteigen und Absinken der Transaminasenwerte (GOT, GPT) kennzeichnend. Dieses Muster beginnt schon während der akuten Phase, wobei dramatische Werteschwankungen um das 10-15-fache keine Seltenheit sind, und setzt sich in ähnlicher Ausprägung fort, allerdings mit immer geringerer Schwankungsamplitude und einem längerfristigen Absinken der Durchschnittswerte. Dementsprechend können wochen- und monatelange Phasen, in denen normale Enzymwerte gemessen werden, zwischen den wiederholten Anstiegen der Transaminasen liegen.

In ca. 25% der Verläufe wird hingegen eine Art Plateau festgestellt, d. h. die Enzymwerte liegen von Anfang an nur leicht über dem Normbereich und verändern sich nicht bemerkenswert.

Eine dritte Gruppe zeigt eine dramatische Enzymerhöhung in der akuten Phase, woraufhin die Werte innerhalb kurzer Zeit in den Normbereich absinken, um erst nach Monaten oder Jahren langsam wieder anzusteigen und damit die Viruspersistenz und den dann meist auch histologisch nachweisbaren Leberschaden anzuzeigen.

### *Histologische Stadien*

Nach Hoofnagle (1997) weisen 41% der Patienten mit chronischer Hepatitis C eine chronisch-persistierende und 22% eine chronisch-aktive Leberentzündung auf, weitere 38% haben keine oder nur minimale histologische Veränderungen. In 20-30% der Fälle entwickelt sich innerhalb von 10-20 Jahren eine Leberzirrhose (Abb.4). Dabei korrelieren sowohl das Alter bei Infektion, die Erkrankungsdauer und der bei der ersten Leberbiopsie vorgefundene Schädigungsgrad positiv mit dem späteren Auftreten einer Zirrhose.

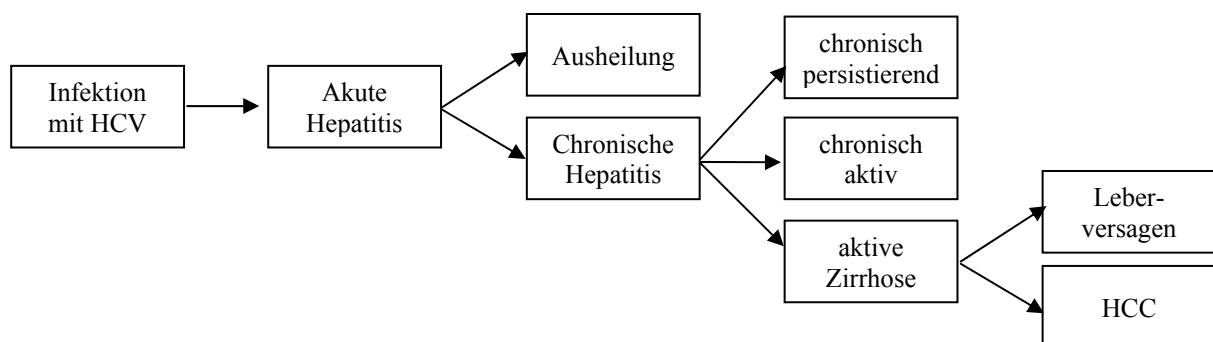


Abb.4: Das klinische Spektrum und die möglichen Komplikationen der Hepatitis C (nach Hoofnagle 1997) (HCC hepatozelluläres Karzinom)

Akut lebensbedrohliche Krankheitsbilder wie das fulminante Leberversagen stellen bei der Hepatitis C eine Ausnahme dar (1%) und treten fast ausschließlich in der akuten Phase der Erkrankung auf. Solche Fälle sind oft auf andere Faktoren wie Immunsuppression oder andere vorbestehende Lebererkrankungen zurückzuführen.

### *Komorbidität*

Das Fortschreiten der HCV-Infektion wird von hinzukommenden Faktoren deutlich beeinflusst: die in Südeuropa relativ häufig anzutreffende Simultaninfektion mit HCV und HBV scheint den Grad der Leberschädigung zu erhöhen, wobei die betroffenen Patienten oft in DNA- und Antikörpernachweis HBV-negativ werden, was auf eine Unterdrückung des HBV durch das HCV zurückgeführt werden könnte. Bei Patienten, die mit dem HIV infiziert sind, verläuft die Hepatitis C noch rascher: in einer Untersuchung von DiBisceglie et al. (1991) entwickelten HIV-Patienten schon innerhalb von drei Jahren eine rasch progressive Hepatitis mit Zirrhosezeichen. Auch bei i.v.-Drogenabhängigen werden im allgemeinen schwerere Verläufe beobachtet. Bei chronisch Alkoholkranken fanden Pares et al. (1986) sowohl eine stärkere Schädigung der Leber als bei nicht-alkoholabhängigen Vergleichsgruppen als auch eine deutlich erhöhte Mortalität. Von den untersuchten Alkoholabhängigen waren immerhin 30-50% HCV-positiv. Andere Umstände, die ein Fortschreiten der chronischen Hepatitis C beeinflussen können, sind die Höhe des Virustiters im Blut, der Genotyp und die Quasispezies des Virus, Alter, Geschlecht und Rasse des Infizierten sowie geographische und umweltbedingte Faktoren (Seeff 1997).

### *Prognose*

Die Hepatitis C verläuft meist so langsam und mild, daß die Mehrzahl der Patienten - je nach Verlaufsform, Alter bei Krankheitserwerb, Miterkrankungen etc. - das Stadium des terminalen Leberversagens nicht mehr erleben. In einer Studie von Sánchez-Tapias et al. (1995) wurden nur bei 10% von 306 Patienten, unter denen 68% zu Beginn der Untersuchung bereits eine chronisch aktive Form der Hepatitis aufwiesen, innerhalb von durchschnittlich 8 Jahren Zeichen einer dekompensierten Leberzirrhose deutlich, und nur 5% starben an den Folgen ihrer Lebererkrankung. Tong et al. (1995) beobachteten bei 46% von 131 Patienten mit PTH-NANB die Entwicklung einer Leberzirrhose, 15,3% starben an den Folgen der Hepatitis (Datenerhebung 1980-1994). Die mittlere Zeitspanne von Inokulation bis zur Zirrhoseentwicklung war 20,6 Jahre.

Wenn keine weiteren Erkrankungen vorhanden sind, die das Fortschreiten der Erkrankung beschleunigen, wie z.B. ein Alkoholabusus, könnte die Bedeutung des HCV für die allgemeine Mortalitätsstatistik weit geringer sein als zunächst angenommen (Maier 1995). In einer Studie von Hopf et al. (1990) traten bei der Beobachtung von 86 Patienten mit PTH-NANB, von denen 75% gemäß der damaligen Meßmethoden anti-HCV-positiv waren, zwischen 1981 und 1988 keine Todesfälle auf, die auf die Lebererkrankung zurückgeführt werden konnten. Doch angesichts der großen Menge chronisch infizierter Patienten dürfte trotzdem angenommen werden, daß die Hepatitis C eine wesentliche Rolle im heutigen Gesundheitswesen spielt und weiter spielen wird, besonders durch die Tatsache, daß das HCV in den westlichen Ländern der bei weitem häufigste Verursacher von chronischen Leberentzündungen und Leberzirrhose ist und somit auch den größten Anteil an transplantationsbedürftigen Fällen verursacht (30%, nach Hoofnagle 1997). Zudem wurde der Zusammenhang zwischen der HCV-Infektion und der Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) in mehreren Studien nachgewiesen (Dusheiko 1990, Kiyosawa 1994).

Regional verschieden schwanken die Prozentanteile derjenigen HCC-Patienten, die HBV-negativ (gemäß HBsAg-Test), jedoch HCV-positiv (gemäß HCV-Antikörper-Nachweis) sind, zwischen 9% (Yu et al., 1990, für die USA; Ramesh et al., 1992, für Indien) und 72% (Caporaso et al., 1991, für Spanien). In der zuvor erwähnten Studie von Tong et al. (1995) entwickelten 10,6% der Patienten ein HCC, wobei die mittlere Zeitspanne bis zur Karzinomentstehung 28,3 Jahre betrug.

## 2.4. Therapie

Die ersten Behandlungsversuche der NANB-Hepatitis fanden statt, bevor das HCV überhaupt identifiziert worden war. Nachdem Kortikosteroide in einer Studie von Hoofnagle et al. (1986a) bei der Behandlung der Hepatitis B nicht die erwünschten Effekte gezeigt hatten, Acyclovir die Erwartungen bei der Hepatitis C enttäuschte (Pappas et al., 1985), rekombinantes humanes  $\alpha$ -Interferon aber schon bei der Hepatitis B mit Erfolg angewandt worden war (Dooley et al., 1986), führten Hoofnagle et al. (1986b) eine Pilotstudie mit  $\alpha$ -Interferon an 10 Patienten durch.

### 2.4.1. $\alpha$ -Interferon

#### *Wirkungen und Indikationen*

Der Begriff "Interferon" bezeichnet eine Familie von Glykoproteinen, die im menschlichen Immunsystem interzelluläre Botenstoffe, sogenannte Zytokine, darstellen (Kuschinsky 1993). Die körpereigenen Interferone gehören zur Virusabwehr des Organismus und wirken zudem antiproliferativ (Tab.1).

Auslöser für eine gesteigerte Interferonproduktion im intakten Organismus ist meist eine viral ausgelöste Infektion, aber auch die Konfrontation mit anderen antigenen oder mitogenen Stimuli. Nach Freilegung und Erkennung des viralen Genoms in der infizierten Zelle wird von dieser das  $\alpha$ -Interferon produziert, das dann an die Nachbarzellen abgegeben wird. Es bindet dort an spezifische Rezeptoren und setzt in der Zielzelle die Produktion von antiviralen Proteinen (translation inhibitory proteins) in Gang, welche die für die virale Translation notwendigen Enzyme hemmen (sog. "antiviraler Zustand"). Außerdem kann man eine Hemmung der Ausschleusung des Virus aus der infizierten Zelle sowie die Verhinderung seines Eindringens in die Nachbarzellen beobachten. Auf diese Weise wird eine Ausbreitung der Infektion auf zellulärer Ebene unterdrückt.

Tab. 1: Effekte und Wirkmechanismen der Interferone

- Sogenannte Mx-Proteine hemmen die Transkription der viralen DNA/RNA
- Im zellulären Zytoplasma wird eine Ribonuklease aktiviert, die bereits gebildete virale RNA degradiert
- Die Proteinsynthese wird durch die inaktivierende Phosphorylierung eines Initiationsfaktors gehemmt
- Die Protein-Glykosylierung wird gehemmt
- Die Virusreifung wird durch Membranveränderungen gehemmt
- Die MHC-Expression wird verstärkt und damit das Antigen stärker präsentiert
- NK-Zellen, Makrophagen und T-Lymphozyten werden aktiviert
- Modulation von Interleukin- und Tumornekrosefaktor-Rezeptoren (IL, TNF, weitere Zytokine)
- Ko-Regulation der Antikörperproduktion

Man unterscheidet drei Interferone (Resch 1995):

$\alpha$ -Interferon wird von Leukozyten (v.a. von Monozyten und neutrophilen Granulozyten) produziert, die durch die Anwesenheit von viralen, bakteriellen oder anderen Fremdartigen alarmiert werden. Es wurden bisher ca. 23 Varianten des Glykoproteins entdeckt, die aus je 150-172 Aminosäuren bestehen und eine Molekülmasse von 19-26 kD besitzen. Derzeitige Behandlungsindikationen sind chronische Hepatitis B und C, Haarzelleukämie, Kaposi-Sarkom, chronische myeloische Leukämie (CML) und das kutane T-Zell-Lymphom (Mycosis fungoides, Sézary-Syndrom).

$\beta$ -Interferon wird von Fibroblasten, Epithelzellen und induzierten Makrophagen produziert. Derzeitige Hauptindikation ist die Langzeittherapie der Multiplen Sklerose.

$\gamma$ -Interferon, von T-Lymphozyten sezerniert, ist inzwischen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassen worden.

### *Unerwünschte Arzneimittelwirkungen*

Die häufigste Nebenwirkung der Interferone (Tab.2) ist ein grippeartiges Syndrom mit Fieber, Schüttelfrost, Muskel- und Gliederschmerzen, Abgeschlagenheit und Kopfweh. Es wird normalerweise nach Erhalten einiger Injektionen milder und ist nach wenigen Wochen meist vollständig abgeklungen. Fälle, in denen diese Beschwerden anhalten, sind aber bekannt (Okanoue 1996).

Wichtig ist die regelmäßige Überprüfung des Blutbildes, da Interferone eine Knochenmarkssuppression mit Anämie, Leuko- und Thrombozytopenie hervorrufen können. Die Verringerung der Zellzahlen kann zum Abbruch der Therapie zwingen, ist dann aber meist vollständig reversibel (Dusheiko 1997).

Unter den psychiatrischen Nebenwirkungen von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Interferon werden ein organisches Psychosyndrom mit Reizbarkeit und Aggressivität sowie affektive Störungen mit Depressivität und emotionaler Labilität beschrieben; sogar deliriumartige Zustände wurden vor allem bei Patienten mit vorbestehender Hirnschädigung beobachtet. Diese Effekte sind durchaus ernstzunehmen und können zum Therapieabbruch zwingen.

Die Induktion von Autoantikörperbildung kann zu klinischen Problemen führen, vor allem, wenn durch sie Hyper- oder Hypothyreoidismus manifest wird.

Tab.2: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Interferonen. Aus den Empfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft ("Arzneiverordnungen 1997")

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Allgemeinsymptome: Fieber, Schüttelfrost, Schwitzen, Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Muskel-, Kopf- und Gelenkschmerzen</li><li>• Haut: Wiederaufflammen eines Herpes labialis, Exantheme, Pruritus, Haarausfall, Hauttrockenheit</li><li>• Nervensystem: Verminderung des Tastgefühls, Parästhesien, Tremor, Depressionen, Verwirrtheit, Benommenheit, Somnolenz, Koma, zerebrale Anfälle</li><li>• Sehstörungen</li><li>• Magen-Darm-Trakt: Stomatitis, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Magenulkusrezidiv</li><li>• Leber: Serum-GOT und -GPT-Erhöhung</li><li>• Herz-Kreislauf-System: Arrhythmien, Tachykardie, Palpitationen, Herzinsuffizienz, Blutdrucksenkung oder -steigerung, selten Lungenödem, Herz- und Atemstillstand, Herzinfarkt</li><li>• Blutbild: Granulozytopenie, Thrombopenie, Anämie</li><li>• Niere: selten Veränderung der Kreatinin- oder Harnstoffwerte, Proteinurie</li><li>• Antikörperbildung gegen Interferon</li></ul> |
|---|

### *Bisherige Studien zur $\alpha$ -Interferontherapie der chronischen Hepatitis C*

Seit der Pilotstudie von Hoofnagle et al. (1986b) ist eine Vielzahl von Untersuchungen durchgeführt worden, um Höhe der Dosis, Dauer der Therapie, Kombinationsmöglichkeiten und Voraussagbarkeit des Therapieerfolges zu erkunden und zu optimieren (Bresci 1995, Inglot 1994, Poynard 1995 und 1996).

Der Erfolg der medikamentösen Therapie wird meist anhand des Absinkens der erhöhten Transaminasenwerte, des negativen Nachweises von HCV-RNA im Serum bzw. im Leberparenchym (DiBisceglie 1993) und der Verbesserung des histopathologischen Befundes beurteilt. Über einen "goldenen Standard" dazu ist bisher keine Einigung erzielt worden.

Als Responder werden gewöhnlich diejenigen Patienten bezeichnet, deren Transaminasenwerte unter Therapie in den Normbereich abfallen. Ein dauerhafter Erfolg besteht allerdings nur dann, wenn dieser Befund über die gesamte Nachbeobachtungszeit erhalten bleibt und gleichzeitig die HCV-RNA nicht mehr nachweisbar ist ("sustained response").

Die Responderraten der bis heute veröffentlichten Untersuchungen sind durch Unterschiede in Nachweismethoden, Erfolgsdefinitionen, Patientengut, Dosis, Dauer und anderen Faktoren nur begrenzt vergleichbar. Der Anteil der "complete responder", also derjenigen Patienten, die eine Normalisierung der Transaminasen unter der  $\alpha$ -Interferon-Therapie aufweisen, liegt bei 40-50%. Insgesamt scheint sich die Prozentzahl der Patienten, die als "sustained responder" auch noch Monate nach Absetzen der Therapie einen negativen HCV-RNA-Nachweis und normale Transaminasenwerte haben, zwischen 6% (Theodor & Regev 1997) und 25% (van der Poel et al., 1994) der Fälle zu bewegen.

Mehrere Autoren stellten fest, daß schon in den ersten 12 Wochen abzuschätzen sei, ob eine Weiterführung der Therapie Erfolg verspräche oder nicht. Daher wird nach 12 Wochen üblicherweise nur dann weiter behandelt, wenn die Transaminasenwerte in den Normalbereich abgesunken sind (Sanchez-Tapias & Rodes 1995; Ahmed & Keefe 1999; Preston & Wright 1996).

In einer Studie von Brouwer et al. (1999) berichten die Autoren jedoch, daß durch dieses Abbruchkriterium 28% der Patienten, die bei Weiterbehandlung "sustained responder" wurden, schon nach 12 Wochen ausgeschlossen worden wären. Die Arbeitsgruppe stellt fest, daß dagegen der HCV-RNA-Nachweis als Abbruchkriterium nach 12 Wochen nur zum Ausschluß von 12% der späteren "sustained responder" führen würde. Eine Kombination beider Methoden erscheint daher empfehlenswert.

### *Studien zu eventuellen Prädiktoren des Behandlungserfolges*

Die Voraussagbarkeit des Therapieerfolges ist Gegenstand vieler Untersuchungen, denn die Therapie mit  $\alpha$ -Interferon ist langwierig, aufwendig, nebenwirkungsreich und nicht zuletzt kostenintensiv (ca. \$ 18000 pro Patient über 48 Wochen; nach Newman 1999).

Nach Sanchez-Tapias & Rodes (1995) sind die Erfolgsraten bei Patienten mit einem hohen Virustiter im Blut und einer Infektion mit Genotyp 1 besonders niedrig. Auch höheres Alter, lange Erkrankungsdauer, extremes Übergewicht, starke  $\gamma$ GT-Erhöhung, erhöhtes Serumferritin, erhöhter Lebereisengehalt und schwere Leberfibrose bzw. -zirrhose sind Prädiktoren eines herabgesetzten Ansprechens auf Interferon. Sowohl Kanai et al. (1992), Mahaney (1994), als auch Yoshioka et al. (1992) fanden eine höhere Responderrate unter Patienten mit Genotyp 2 oder 3 als mit Typ 1. Letztere Gruppe weist auch die höchste Inzidenz für die Entwicklung einer Zirrhose auf. Ein Bericht aus Israel (Theodor & Regev,



1997) beschreibt enttäuschende Resultate einer  $\alpha$ -Interferonstudie und erwägt den Zusammenhang mit dem hohen regionalen Anteil von Infektionen mit dem Genotyp 1b.

Die dekompensierte Leberzirrhose gilt als Kontraindikation gegen eine Therapie mit  $\alpha$ -Interferon. Allerdings wies Nishiguchi (1995) darauf hin, daß gerade Patienten mit etablierter Leberzirrhose von einer  $\alpha$ -Interferon-Behandlung insofern profitierten, als die Prävalenz des hepatozellulären Karzinoms in dieser Gruppe signifikant sinke. In einer Zusammenstellung der neueren Erkenntnisse zur Hepatitis C Behandlung stellte McHutchinson (2002) fest, daß Patienten mit einer stabilen Leberzirrhose des Grades A nach der Child-Pugh-Klassifikation (Albumin > 3,5 g/dl, Serumbilirubin < 2,0 mg/dl, kein Aszites, keine Enzephalopathie, Prothrombinzeit > 70 s) und einer Thrombozytenzahl über 75000/ $\mu$ l durchaus für eine Kombinationstherapie mit Ribavirin (siehe dort) in Frage kommen sollten, da bei einer akzeptablen Therapieverträglichkeit das Risiko der Karzinomentstehung gesenkt werden könne.

#### 2.4.2. Ribavirin

##### *Wirkungen und Indikationen*

Das Virusstatikum Ribavirin, chemisch 1- $\beta$ -D-Ribofuranosyl-1,2,4-triazol-3-carboxamid, wurde 1972 erstmals synthetisiert und ist ein Guanosinanalogon mit einem azyklischen 6-Ring des Purinmoleküls. Sein Wirkungsspektrum ist, verglichen mit anderen Nukleosidanaloga, besonders breit und umfaßt mindestens 16 Viren, darunter Influenza-, Lassa-, und Hantaviren, das RSV und das HIV (Kuschinsky 1993).

Die Wirkung des Stoffes beruht darauf, daß er nach Einschleusung in die infizierte Zielzelle durch deren Kinasen phosphoryliert wird und dann als Analogon von Guanosin in das Virusgenom eingebaut wird. Er hemmt auf diese Weise die virale DNA- bzw. RNA-Synthese. Doch für seine Wirksamkeit werden noch andere Mechanismen in Betracht gezogen wie die Hemmung der Bildung von mRNA und die Hemmung der Inosin-Monophosphatase (bei Verabreichung als Ribavirin-Monophosphat) mit einer daraus resultierenden Verringerung des zellulären GTP-Pools. Studien von Ning et al. (1998) ergaben, daß Ribavirin unter anderem die viral induzierte Produktion von TNF und IL-1 hemmt.

Resistenzen gegen die Substanz wurden bis heute nicht dokumentiert.

Die Indikationen für das Medikament sind das hämorrhagische Fieber durch Lassa-viren, wobei Ribavirin dafür nicht in Deutschland zugelassen wurde (im Jahr 1997), und schwere RSV-Infektionen bei immungeschwächten Kindern, bei denen der Stoff in den USA als Aerosol angewandt wird. Seit 1991 befindet sich das Präparat in der Erprobung zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (Canonica 1984).

##### *Unerwünschte Arzneimittelwirkungen*

Die am häufigsten beobachtete Nebenwirkung von Ribavirin ist eine leichte Hämolyse, die meist durch vermehrte Knochenmarksaktivität so weit kompensiert werden kann, daß keine klinisch manifeste Anämie auftritt. Es wird bei etwa einem Drittel der Behandelten ein Abfallen des Hämoglobins verzeichnet, in der Pilotstudie von Reichard et al. (1991) von 15,0 auf 13,2 mg/dl innerhalb von 12 Wochen. Der Hämatokrit fiel in einer Studie von Hoofnagle et al. (1996) von 41,7% auf 34,3%, während der Retikulozytenanteil von 2,2% auf 9,3% stieg. Diese Befunde waren jedoch innerhalb weiterer 6-10 Wochen voll reversibel. Allerdings

wurde in Leberbiopsien eine erhöhte Eisenspeicherung in der Leber nach Ribavirinbehandlung festgestellt, obwohl Serumferritin- und Serumeisenwerte unverändert blieben (DiBisceglie et al., 1994). Die Untersucher schätzten die Zeitspanne bis zum Erreichen von fibroseinduzierenden intrahepatischen Eisenkonzentrationen auf ca. 15 Jahre. Zu weiteren Nebenwirkungen zählen Müdigkeit, leichte Kopfschmerzen, Juckreiz, Sinusitis, Schwellung der Nasenschleimhäute und Mundtrockenheit. Die Teratogenität der Substanz ist in Versuchen an Kleintieren nachgewiesen, jedoch nicht an Schimpansen beobachtet worden. Mutagene oder karzinogene Effekte können weitgehend ausgeschlossen werden (Johnson 1990).

### *Bisherige Studien zur Ribavirin-Therapie der chronischen Hepatitis C*

Die ersten Pilotstudien zu der bis dahin an Lassaviren, dem RSV, dem HIV und dem HBV erprobten Substanz wurden Anfang der 90er Jahre durchgeführt. Reichard et al. (1991) fanden bei hervorragender Verträglichkeit einen Rückgang der Serum-GPT-Werte um fast 40% bei einer 12-wöchigen Behandlung von 10 Patienten mit chronischer Hepatitis C mit 1000-1200 mg Ribavirin pro Tag. Allerdings stieg die GPT in den Wochen nach Therapieende schnell wieder auf Werte an, die sich nicht signifikant von denen vor der Studie unterschieden. In der kurz darauf folgenden Pilotstudie von DiBisceglie et al. (1992) wurden 13 Patienten über 24 Wochen behandelt, wobei die Dosis graduell an die der obengenannten Studie angepaßt wurde. Hier fielen die GPT-Werte um ca. 67%, außerdem wurde ein Absinken des Virus-RNA-Titers gemessen. Die Ergebnisse waren so vielversprechend, daß bald größere, kontrollierte Studien durchgeführt wurden.

In jeder dieser placebo-kontrollierten Studien wurden nach mehreren Wochen signifikante laborchemische Erfolge verzeichnet: Die GPT-Werte normalisierten sich bei 41,4% (Bodenheimer et al., 1997), 29% (Dusheiko et al., 1996) bzw. 35% (DiBisceglie et al., 1995) der Patienten. Nur in diesen Fällen fanden sich auch Verbesserungen des histologischen Bildes. Kein Patient wurde HCV-RNA-negativ. In allen Studien stiegen die GPT-Werte nach Therapieende wieder in den pathologischen Bereich. Die Dauer der Behandlung betrug 9, 6 bzw. 12 Monate. Die Dosis war in allen Fällen 1000-1200 mg/d. Um zu erfahren, ob sich die laborchemischen Erfolge durch eine längere Behandlungsdauer dauerhafter halten würden, führten Hoofnagle et al. (1996) eine 24 Monate dauernde Ribavirinbehandlung an 6 Patienten durch. Doch auch damit wurde kein über die vorigen Studien hinausgehender Erfolg erzielt.

Da nun feststand, daß Ribavirin die Aktivität der Erkrankung während seiner Applikation reduzieren konnte, jedoch keinen Einfluß auf die Viruspersistenz zu haben schien, wurden Untersuchungen durchgeführt, welche die Substanz mit  $\alpha$ -Interferon kombinierten.

### 2.4.3. Kombinationstherapie von $\alpha$ -Interferon und Ribavirin

Nachdem von beiden Einzelsubstanzen in den oben beschriebenen Studien gezeigt werden konnte, daß sie eine gute Wirksamkeit gegen das HCV erzielten, daß allerdings die Erfolgsquoten, vor allem hinsichtlich der langfristigen Ergebnisse, nicht befriedigend waren, wurden 1993 in Japan (Kakumu et al.), 1998 in Schweden (Reichard et al.), und 1994 in Italien (Brillanti et al.) Studien zur Kombinationsbehandlung durchgeführt.

Die Ergebnisse waren vielversprechend. In der japanischen Studie an 27 Patienten (Therapiedauer 24 Wochen, Vergleich mit beiden Monotherapien) zeigten 3 von 9 Patienten "sustained response", verglichen mit 2 Patienten in der  $\alpha$ -Interferon- und 1 Patient in der

Ribavirin-Monotherapie. Brillanti et al. (1994) schlossen 20 Patienten in ihre Untersuchung ein, die zuvor erfolglos mit  $\alpha$ -Interferon behandelt worden waren und erzielte 40% "sustained responder" in der Kombinationsgruppe, gegen 0% in der  $\alpha$ -Interferon-Monotherapie (Dauer 24 Wochen). Eine schwedische Studie (Schvarcz et al., 1995) erreichte sogar 100% "sustained response" bei solchen Patienten, die in einer vorangegangenen  $\alpha$ -Interferon-Monotherapie nur eine "complete response" gezeigt hatten, also einen vorübergehenden Rückgang der Transaminasen auf Normalwerte ohne die dauerhafte Elimination des HCV aus dem Serum. Die Nebenwirkungen der beiden Medikamente verstärkten sich nicht gegenseitig, so daß die Verträglichkeit der Kombinationstherapie mit der der jeweiligen Monotherapien vergleichbar sein dürfte.

Um einen besseren Überblick über die tatsächliche Wirksamkeit des neuen Therapieregimens zu erlangen, führten Schalm et al. (1997) eine Metaanalyse publizierter Daten durch, wobei 186 Patienten von verschiedenen europäischen Zentren eingeschlossen wurden. Nach Ablauf der 6-monatigen Nachbeobachtungszeit blieben durchschnittlich 32% der mit beiden Substanzen behandelten Patienten, 5% der nur mit  $\alpha$ -Interferon und 0% der nur mit Ribavirin therapierten Patienten HCV-RNA-negativ. In weniger als 10% der Fälle mußte die Behandlung wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden.

Während vorerst das größte Interesse derjenigen Patientengruppe galt, die zunächst nicht auf eine Monotherapie mit  $\alpha$ -Interferon angesprochen hatte, begann die Diskussion darüber, ob die Kombination auch bei Nicht-Vorbehandelten als neue Standardtherapie eingesetzt werden sollte (McHutchinson 1999). In einer großen französischen Studie (Poynard et al., 1998) wurden 832 "naive" Patienten entweder mit der Kombination über 24 Wochen, über 48 Wochen, oder mit  $\alpha$ -Interferon plus Placebo behandelt. 43% der ersten Gruppe zeigten eine "sustained response", 35% der zweiten und nur 19% der dritten. Allerdings mußten mehr Patienten unter der Kombinationstherapie (19%) die Behandlung abbrechen als unter einer der Monotherapien (13%).

Es wurden Versuche mit z.B. einer Dreierkombination von  $\alpha$ -Interferon, Ribavirin und Amantadin unternommen (Brillanti et al., 1999), andere Gruppen erprobten Rimantadin (Fong et al., 1999) als Monotherapie oder in Kombination mit  $\alpha$ -Interferon. Auch nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) und Ursodesoxycholsäure wurden mit  $\alpha$ -Interferon kombiniert (Younossi & Perrillo 1999). Keiner dieser Behandlungsansätze hat jedoch zu Ergebnissen geführt, die sie in heutigen Empfehlungen zur Hepatitis-C-Behandlung aufgenommen hätten.

Die aktuellen Therapieempfehlungen (McHutchinson 2002) behalten die antivirale Behandlung den Patienten vor, die erhöhte Leberenzyme, einen positiven Virus-RNA-Nachweis und histologisch entzündliche Aktivität und/oder Fibrose aufweisen. Als erfolgreichstes initiales Therapiekonzept wird die Kombinationsbehandlung mit  $\alpha$ -Interferon (3 MU dreimal pro Woche bzw. PEG-IFN einmal pro Woche) und Ribavirin (1000-1200 mg pro Tag) angesehen. Es wird empfohlen, Patienten mit dem Virusgenotyp 1 über 48 Wochen zu behandeln, während Patienten mit den Virusgenotypen 2 oder 3 nur 24 Wochen lang behandelt werden. Als Behandlung für Patienten, die nach einer vorangegangenen Monotherapie mit  $\alpha$ -Interferon wieder viruspositiv geworden sind, wird entweder eine einjährige Interferonmonotherapie in höherer Dosis oder aber die Kombinationstherapie mit Ribavirin über 24-48 Wochen empfohlen. Laborchemische Entwicklungen haben dazu geführt, daß das früher angewendete  $\alpha$ -Interferon, das dreimal wöchentlich injiziert wurde, nun durch pegylierte Interferone (PEG-IFN), die einmal wöchentlich verabreicht werden können, ersetzt wird (Cornberg et al., 2001; Manns et al., 2001).

### 3. Forschungsstand – psychosomatisch

#### 3.1. Krankheitsmodelle als Grundlage für die psychoimmunologische Forschung

Eines der auffälligsten Merkmale der Hepatitis C ist ihre Neigung zur Chronifizierung. Über 80% der Patienten, die mit dem Virus infiziert werden, entwickeln nach epidemiologischen Analysen eine chronische Erkrankung (Hoofnagle 1997). Warum aber sind einige Patienten in der Lage, den Virus erfolgreich zu eliminieren, andere aber nicht?

Auf diese Frage gibt es bis heute keine zufriedenstellende Antwort. Es ist naheliegend, für eine Erklärung ein multidimensionales, das heißt Disziplinen übergreifendes Konzept zu suchen, da das Phänomen weder mit rein somatischen (genetische, virologische Faktoren etc.) noch mit rein psychologischen (soziale, affektive, anamnestiche Faktoren etc.) Argumenten bisher geklärt werden konnte. Um die in dieser Studie vertretene Herangehensweise an die Problematik näher zu erläutern, wird im folgenden eine kausale Herleitungskette erstellt werden, die mit einer grundlegenden Frage beginnen soll:

#### *Was ist Krankheit?*

Man könnte antworten, sie sei eine Störung in jener Balance, die Gesundheit genannt wird, sie sei der Verlust oder das Nicht-Aufrechterhalten-Können dieses Gleichgewichts. Nach Viktor von Weizsäcker (1986) ist Gesundheit "kein Zustand, sondern ein Prozeß, der ständig erzeugt werden muß". Es wird also angenommen, daß in jedem Individuum in jedem Moment vielfältige Vorgänge ablaufen, die den gesundheitlichen Zustand seines Gesamtsystems ausmachen. Erst wenn das System aus dem Gleichgewicht gerät, ist Krankheit möglich. Doch welche Faktoren halten diese Waage in der Schwebelage, und welche Faktoren definieren ihre Beschaffenheit? Welche Einflüsse können ihre Balance gefährden?

Es soll von der Annahme ausgegangen werden, es gebe eine Gruppe von Faktoren, die eine individuelle, relativ "konstante" Basis bilden, "Voraussetzungen", sozusagen das Material der Waage selbst. Die einzigartige Struktur eines Menschen, mit der er von Geburt an ausgestattet ist, stellt diese Basis dar. T. v. Uexküll (1963) nennt diese "mitgebrachte Erbmasse" die "Konstitution" eines Menschen. Der oben stehende Begriff "konstant" ist mit Bedacht in Anführungszeichen gesetzt, denn selbst das üblicherweise als "konstant" erlebte Erbmaterial, die DNA, ist durch die Variabilität ihrer Expressierung nur bedingt als in ihrer Manifestation unveränderbar und gegeben anzusehen. Auf der psychosomatischen Ebene ist analog dazu die Konstitution in einem gewissen Maß durch die disponierenden Faktoren veränderlich und formbar.

Die zweite Gruppe bilden diejenigen Faktoren, die einer größeren Variabilität unterworfen sind und zu denen externe und interne Stimuli sowie individuelle Reaktionsweisen auf diese gehören. Darunter können anamnestiche Befunde verstanden werden wie zum Beispiel ein traumatisches Erlebnis - psychischer oder somatischer Natur -, die eine diesem Individuum eigene Reaktion hervorruft, welche durch die oben beschriebenen "konstanten" Faktoren strukturiert wird. Dadurch im Verlaufe der Lebensgeschichte erworbene Eigenschaften werden im folgenden nach T. v. Uexküll (1963) als "Disposition" bezeichnet werden. Als externe Stimuli sollen Umwelteinflüsse betrachtet werden, die, anders als die zur ersten Gruppe gehörenden "Gegebenheiten" (der Geburt, der sozialen und familiären "Ausgangssituation") in jedem Moment neu auf jeden Menschen einwirken. Interne Stimuli

seien sowohl die bewußten Gedanken des Individuums, als auch seine unbewußten Gefühle, Stimmungen und Erlebnisweisen. Alle diese Stimuli haben das Potential, Einfluß auf die Konstitution zu nehmen und deren Ausprägung zu bestimmen. Als Stimuli können alle diejenigen Einflüsse fungieren, die von der Person bewußt oder unbewußt wahrgenommen und "bemerkt"<sup>1</sup> werden.

Wird als "Stimulus" das Auftauchen eines Gegenstandes angenommen, so folgt dem "Be-Merken" als Bedeutungsdefinition die Bedeutungsverwertung, das heißt eine Prüfung der zuvor erteilten Interpretation durch Verwendung oder auch Entfernung des Gegenstandes. Gleiches gilt für das "Auftauchen" von Gedanken oder anderen internen und externen Stimuli. Es ergibt sich ein "Funktionskreis"<sup>2</sup>. In diesem kann im Falle eines intelligenten Systems vor der tatsächlichen Ausführung einer Handlung diese in der gedanklichen Vorstellungswelt vollzogen und an gespeicherten Erfahrungswerten gemessen werden. Eben dieses "Probehandeln"<sup>3</sup> unterscheidet im Nachstehenden den "Funktionskreis" vom "Situationskreis"<sup>4</sup>, der das für den erwachsenen Menschen adäquate Modell darstellt (Abb.5).

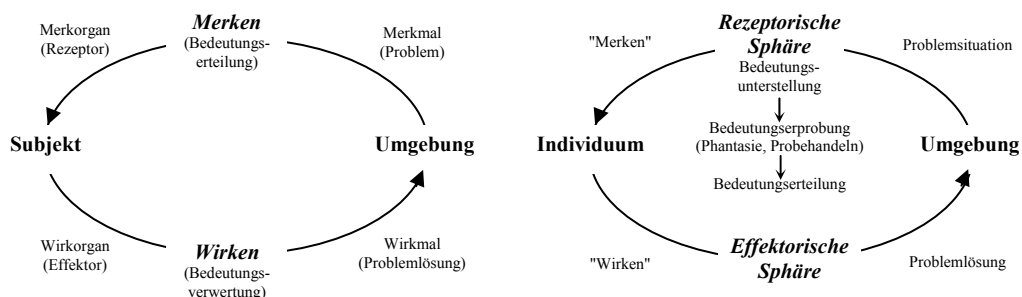


Abb.5: Der Funktionskreis und der Situationskreis (nach Uexküll, 1996)

<sup>1</sup> Das Be-Merken wird hier so interpretiert, wie es die Biosemiotik (Lehre der biologischen Zeichen) im Modell des Funktionskreises beschreibt: eine Person erteilt einer über einen Rezeptor übermittelten Wahrnehmung eine Bedeutung, sie setzt ein „Merk-Zeichen“ (der Rezeptionsvorgang wird als aktives Geschehen der „Datensammlung“ gedeutet), das sie im nächsten Schritt als Objekt des Interesses mit einer Interpretation versieht, die von ihrem individuellen Gesichtspunkt abhängt. Zum Beispiel kann der Anblick eines Messers bei verschiedenen Personen Angst (vor der Gefahr, die von dem Messer in der Hand eines anderen Menschen ausgeht), Beruhigung (durch die Möglichkeit, sich mit dem Messer zu verteidigen), Freude (über die Möglichkeit des Schneidens, Reparierens, Sich-Befreiens etc.) oder andere Emotionen hervorrufen.

<sup>2</sup> J.v.Uexküll entwarf 1920 das Modell des Funktionskreises, um die Fähigkeit lebender Systeme, ihre eigene Umwelt oder „subjektive Lebenssphäre“ zu erschaffen, zu beschreiben. Die „Umwelt“ wird hier als die von einem Tier be-merkte Umgebung bezeichnet, auf die es mit seinem Verhalten reagiert. Das Tier (das Subjekt) nimmt etwas in seiner Umgebung (z.B. ein anderes Tier) wahr und schafft bzw. definiert durch dieses Be-Merken ein „Merkmal“, ein Objekt. Die individuelle Reaktion (z.B. Jagd) prägt dem Merkmal ein „Wirkmal“ (Beute) auf, das dieses auslöscht oder verändert.

<sup>3</sup> Nach Freud (in „Die Ichspaltung im Abwehrvorgang“, 1938) dient das Probehandeln dazu, „den Erfolg der beabsichtigten Unternehmung zu erraten“. „Das Ich trifft auf diese Weise die Entscheidung, ob der Versuch zur Befriedigung ausgeführt oder verschoben werden soll oder ob der Anspruch des Triebes nicht überhaupt als gefährlich unterdrückt werden muß“.

<sup>4</sup> „Der Situationskreis unterscheidet sich von dem Funktionskreis durch eine obligatorische Zwischenschaltung der Vorstellung, in der Programme für Bedeutungserteilung („Merken“) und Bedeutungsverwertung („Wirken“) zunächst probeweise als Bedeutungsunterstellung und Bedeutungserprobung durchgespielt werden können, ehe das Ich sie für die Sensomotorik freigibt.“ (T. v. Uexküll & Wesiak 1996, S.41)

Zusammenfassend betrachten wir den Menschen als ein lebendes System, das Stimuli als situative Anforderungen wahrnimmt und diese gemäß seiner Konstitution und geschichtlich erworbenen Disposition verarbeitet. So lange das Ausmaß der Anforderungen (Problemsituationen, Konfrontationen) mit dem gegebenen, momentanen Potential an Lösungsmöglichkeiten übereinstimmt, ist das System im Gleichgewicht. Was passiert aber, wenn die Konfrontation die Kapazität des Systems "Gesundheit" übersteigt?

In diesem Falle gerät das System in Ungleichgewicht. Je nach Ausmaß der Diskrepanz zwischen Anforderung und Reaktionsvermögen (Ressourcen und deren Anwendungsrepertoire)<sup>5</sup> sind größere oder kleinere, kurz- oder langdauernde Mißstände denkbar. Die Palette reicht von leichter "Verstimmung" (Reizbarkeit, Agitiertheit, Angst, Verzweiflung) über Streßsymptome wie Unruhe, Schlafstörungen, Infektanfälligkeit, soziale Vernachlässigung bis hin zu einer manifesten psychischen oder somatischen Erkrankung. Hierbei bleibt zu berücksichtigen, daß dieses System lernfähig ist, sich also an neue situative Anforderungen "adaptieren" kann. Dies setzt voraus, daß seine Ressourcen nicht überfordert oder aufgebraucht sind. Durch die permanente Veränderung der inneren und äußeren Umwelt im Laufe des Lebens wird auf das individuelle System ein Druck ausgeübt, dem sich nach Möglichkeit angepaßt wird, um in der wahrgenommenen Umwelt zu leben.<sup>6</sup> Sind diese Entwicklungsfähigkeiten überfordert, so daß Maladaptation entsteht, wird der Mensch krank.

### *Was bedeuten diese Überlegungen im Falle der Hepatitis C?*

Bei einer Infektion entsteht eine Anforderungssituation, indem etwas "Fremdes" in das System eindringt. Die Reaktion darauf erfolgt mit erlernten Lösungsstrategien: die Abwehr wird aktiviert und versucht, den Eindringling zu eliminieren. Die Ressourcen des "Wirtsorganismus" (des Infizierten) bestimmen dabei dessen grundlegende Kapazität zur Abwehr von Infektionen, die Immunkompetenz. Hinzu kommen die bisherigen Erfahrungen, denn ein System, das mit dem gleichen Erreger schon einmal konfrontiert wurde, kann schneller und effizienter auf den erneuten Angriff reagieren, falls der Erreger nicht, wie es beim HCV der Fall ist, in seiner Ausprägung variiert.

Im besten Falle sind sowohl die Ressourcen als auch die erlernten Lösungsstrategien ausreichend, um den Erreger "im Keim zu ersticken", d. h. das Ausbrechen der Krankheit zu verhindern. Die Ressourcen unterliegen aber zusätzlich den Einflüssen weiterer somatischer (z. B. weitere Erreger) und psychischer (z. B. Eheprobleme, Trauer etc.) Anforderungen. Trifft die neue Situation (die Infektion mit HCV) auf einen durch diese Anforderungen geschwächten Gesamtorganismus, dann kann die primäre Abwehr eventuell - abhängig von Art, Virulenz und Menge des eindringenden Erregers - nicht ausreichen, um sich des Keims zu entledigen. Dieser kann dann zu den Zielzellen (im vorliegenden Fall den Hepatozyten) gelangen, in diese eindringen und dann erst die Immunzellen dazu veranlassen, die

---

<sup>5</sup> Nach v. Uexküll & Wesiak (1996) reichen die Bemühungen zur Aufrechterhaltung des Gesundheitsgleichgewichts so lange aus, wie die Ressourcen anhand bekannter Lösungsstrategien benutzt werden können oder eine neue Strategie erfunden und ausprobiert wird. Die Diskrepanz entsteht dann, „... wenn es auch nicht gelingt, ein neues Programm zu entwickeln, wenn mit anderen Worten die Grenze der Fähigkeit für Problemlösungen erreicht ist. Dann bleibt die Problemsituation bestehen – es herrscht ein Zustand der ‚Maladaptation‘. Jetzt werden die Stimuli zu ‚Stressoren‘, die unlösbare Situation zur ‚Alarmsituation‘ und die Reaktion des Betroffenen zur ‚Alarmreaktion‘, die, wenn nicht doch noch rechtzeitig eine Lösung des Problems gelingt, mit *allgemeinem Kranksein* einhergeht“.

<sup>6</sup> Nach Piaget (zitiert nach Rose, 1994, S.6) ist das Individuum normalerweise gut in die Umwelt – bzw. das subjektive Bild der Umwelt, die subjektive Wirklichkeit – eingepaßt (assimiliert), so daß jede äußere (oder innere) Situationsveränderung solange zu einem Anpassungsdruck (Akkommodation) auf die subjektiven Modelle führt, bis die wahrgenommenen Phänomene wieder integrierbar (assimilierbar) sind.

Hepatozyten zu attackieren, was die typischen klinischen Symptome verursacht: Der Patient ist krank.

*Wie ist dabei der Prozeß der Chronifizierung zu verstehen?*

Gesetzt den Fall, daß Gesundheit immer neu entsteht, daß also die Aufrechterhaltung des Gleichgewichts im System ein fortwährender Prozeß ist, blickt man auf eine unendliche Kette von Augenblicken, in denen das System überprüft und austariert wird. In jedem dieser Momente kann eine neue, unbekannte Situation eine Anforderung stellen, die eine Anpassung verlangt. Dazu wird ein Ist-Wert und/oder Soll-Wert des Systems verändert. Ist der Anpassungsbedarf ohne Systemänderungen tolerierbar, wird eventuell nur der Ist-Wert vorübergehend geändert. Ist aber der Anpassungsbedarf nicht mit diesen Mitteln erfüllbar, muß auf lange Sicht eine Neueinstellung des Soll-Wertes erfolgen.

Klassischerweise wird zwischen dem Moment, in dem eine Krankheit eintritt ("Krankheitsentstehung") und der darauf folgenden Zeit ("Krankheitsverlauf"), in der über Chronifizierung oder Ausheilung "entschieden" wird, differenziert. Wendet man aber das zuvor erläuterte Zeitmodell an, entsteht eine Kette von Momenten, in denen laufend über den Ist-Zustand der Krankheit entschieden wird. Das akute Stadium der Hepatitis entspräche dann ebenso einer veränderten Situationsanforderung wie die erste Konfrontation mit dem Virus. Damit entschiede auch im weiteren Geschehen in jedem Moment das Handlungsrepertoire des Organismus über das Fortschreiten des Krankheitsprozesses. Gemäß dieser Sichtweise könnte die Chronifizierung mit einer Verstellung des Soll-Wertes verglichen werden, bei der das System sich an den Virus anpaßt und ihn in das Gesamtschema integriert. Das System würde so ein neues Gleichgewicht auf einem veränderten Niveau erlangen, mit und in der Krankheit: es integriert die Krankheit.

Das würde bedeuten, daß die Heilung einer chronischen Krankheit, nachdem deren Integration in das Gesamtsystem schon erfolgt wäre, wiederum eine neue Situationsanforderung entstehen ließe, für die Reaktions- und Bewältigungsstrategien benötigt würden. Je nach deren Verfügbarkeit und den vorhandenen Ressourcen könnte das Individuum es als herausfordernd oder bedrohlich erleben, eine Heilung zu erfahren, statt in der bekannten - im Gleichgewicht befindlichen - "kranken" Situation zu verharren. Daraus könnte sogar Angst vor dem Heilungsprozeß entstehen, der das erreichte "kranke" Gleichgewicht in ein "gesundes" Ungleichgewicht verwandeln würde.<sup>7</sup>

Wenn aber ein Gleichgewichtszustand auch im Kranken entstehen kann, stellt sich die Frage, wie das Modell des Gesundheitssystems und die traditionelle Definition von "krank" miteinander vereinbar sein können. Nach der letzteren wäre ein Patient ohne Virus "gesund", mit Virus "krank" - könnte aber nicht das für den Virus "empfängliche" System schon als "krank" interpretiert werden? Trifft der Erreger eventuell auf ein aus dem Gleichgewicht geratenes System (klinisch oder subklinisch), und wird durch seine Integration in dieses System ein neues Gleichgewicht hergestellt, eines, das als "krank" bezeichnet wird?

---

<sup>7</sup> „Im Gegenteil, je länger ich Menschen behandle, um so fester wurzelt sich in mir die Überzeugung, daß der Arzt verschwindend wenig zur Heilung seiner Kranken tun kann, daß der Kranke sich selbst heilt und daß der Arzt, auch der Analytiker, nur die eine Aufgabe hat zu erraten, welche List das Es des Kranken im Augenblick gebraucht, um krank bleiben zu können. Es ist nämlich ein Irrtum anzunehmen, daß der Kranke zum Arzt kommt, um sich helfen zu lassen. Nur ein Teil seines Es ist willig zur Gesundheit, ein anderer aber will krank bleiben und lauert während der ganzen Zeit auf eine Gelegenheit, um sich vom Arzt schädigen zu lassen.“ (G. Groddeck (1932), „Das Buch vom Es“, S.287)

Ob das Potential zur Integration eines krankhaften Zustandes in das individuelle Gleichgewichtssystem schon bei Konfrontation mit dem Erreger über die Reaktion des Organismus mitentscheidet, soll hier zur Diskussion gestellt werden. Dies würde bedeuten, daß es in der Struktur eines Menschen konstitutionelle und dispositionelle Eigenschaften gibt, die eine unbewußte Bereitwilligkeit oder Fähigkeit, die Krankheit aufzunehmen und zu integrieren, bewirken<sup>8</sup>.

Die damit verknüpfte Erforschung der Zusammenhänge zwischen Immunsystem, Nervensystem und Psyche hat sich seit wenigen Jahrzehnten ein Wissenschaftszweig zu eigen gemacht, den Ader (1980) "Psychoneuroimmunologie" taufte. Auf die Entwicklung und Fragestellung dieses Forschungsgebietes soll im folgenden näher eingegangen werden.

### 3.2. Psychoneuroimmunologie (PNI)

#### *Ein kurzer historischer Überblick*

Wittkower veröffentlichte 1929 eine Untersuchung, in der er über die Messung deutlich erhöhter Leukozytenzahlen bei Patienten "aufgrund und während verschiedener emotionaler Zustände" - wie z.B. Angst, Wut, Trauer und Freude – berichtete (nach Ader 1996).

Als mögliche Mechanismen dieser "vorübergehenden Affektleukozytose" (Wittkower) wurden eine bei starken Emotionen<sup>9</sup> auftretende adrenalininduzierte Gefäßkontraktion in der Milz, die Migration von ortsständigen Leukozyten in das periphere Blut und ein direkter Kontakt zwischen Neurotransmittern und Lymphozyten diskutiert (Frey & Toniatti 1925, Patek & Daland 1935). Nachdem Adrenalin synthetisch herstellbar geworden war, belegten verschiedene Studien deutliche Anstiege der Leukozyten- und Lymphozytenzahlen nach Injektion des Neurotransmitters (Hatigan 1917, Friedberg 1920).

Während sich die Forschung aber im folgenden auf die Zusammenhänge zwischen Streß<sup>10</sup> und endokrinen Funktionen wie Cortisol- und Adrenalinsekretion konzentrierte, geriet die neuroimmunologische Forschung eher in Vergessenheit, bis "Emotionen, Immunität und Krankheit: eine spekulative theoretische Integration" (Solomon 1964) veröffentlicht wurde,

---

<sup>8</sup> Pionierarbeit auf diesem Gebiet leistete Dunbar (1936) mit der Erforschung der Zusammenhänge zwischen Persönlichkeitstypus und verschiedenen Krankheitsbildern wie z. B. der koronaren Herzkrankheit und der Beschreibung der Persönlichkeitsstruktur des „Unfallmensen“. Alexander (1950) führte Dunbars Ansatz weiter und formulierte, daß es sich bei den gemeinsamen Charakteristika einer bestimmten Krankheitsgruppe weniger um bestimmte Persönlichkeitstypen als vielmehr um typische Konfliktsituationen handelte, die sich bei sehr unterschiedlichen Persönlichkeiten entwickeln und dann für das Leben der betreffenden Menschen eine beherrschende Bedeutung gewinnen konnten. Diese spezifischen Konfliktsituationen sollten aber keine Zufälligkeiten sein, sondern mit einem „Persönlichkeitsfaktor“ des Kranken zusammenhängen: dieser sollte eine Bereitschaft aufweisen, in diesen Konflikt zu geraten und eine Unfähigkeit, ihn adäquat zu lösen.

<sup>9</sup> Nach Kohn & Keller (1997) ist Emotion „ein subjektives Gefühlserlebnis, das mit Affekt und Stimmung verwandt ist. Eine Emotion wird durch verschiedene Ausdrucks- und Verhaltensformen, die (vermittelnde) Funktion des Nervensystems und die bewußte Erfassung oder Einschätzung erlebt. Sie besteht aus körperlichen und psychischen Komponenten und dem Verhalten“ (Übersetzung der Verfasserin). Weiteres zur Begriffsdefinition im Kapitel 4.2.2. (zitiert nach von Uexküll (1996))

<sup>10</sup> Die Definition des Begriffes „Streß“ ist trotz seiner weitverbreiteten Verwendung bis heute diffus. Wichtig erscheint der Hinweis auf seinen subjektiven Charakter. Ein bestimmter Reiz, der bei dem einen Individuum Streß auslösen kann, muß dies nicht bei einem zweiten Individuum tun. Selye (1973) beschrieb Streß als unspezifische Antwort eines Organismus auf einen an ihn erhobenen Anspruch, was der heutigen Implikation des Begriffes kaum noch gerecht wird. Emotionaler Streß wird nach Selye (1973) und von Eiff (1967) in „Eustreß“ und „Distreß“ differenziert, wobei Eustreß durchaus positiven, anregenden Charakter haben kann, Distreß aber zu erheblichen Belastungen des Gesamtorganismus führen kann. In Tierexperimenten zum Thema Streß wird meist biologischer Streß in Form von Lichtreizen, lauten Geräuschen oder Schmerzreizen verwendet.



worin er den Terminus "Psychoimmunologie" prägte (nach Klosterhalfen & Klosterhalfen 1996). Jahre später wurden die ersten kontrollierten Studien durchgeführt, welche die Beeinflussung der Immunfunktionen durch Streß, wie z. B. belastende Lebenssituationen, nachweisen sollten (Bartrop et al., 1977). In der ersten Ausgabe der "Psychoneuroimmunologie" von Ader & Cohen (1981) wurde der Begriff definiert und ein Überblick über die Forschungsergebnisse erarbeitet.

Schon auf den ersten Blick weisen das zentrale Nervensystem und das Immunsystem einige Verwandtschaft auf, wie z. B. die Signalübermittlung über weite Entfernungen via Nervenfasern respektive Transmitter, die Fähigkeit des Hirns resp. der Lymphozyten, zu "erinnern", die Kommunikation via chemische Botenstoffe wie Neurotransmitter resp. Zytokine. Heute ist bekannt, daß diese Systeme über ein komplexes biochemisches Netzwerk interagieren und kommunizieren (Sternberg 1997; Weigent 1996; Kugler et al., 1995).

Die Organe des Immunsystems sind von noradrenergen Nervenfasern durchzogen und innerviert (Felten et al., 1987). Immunkompetente Zellen exprimieren nicht nur Rezeptoren, über die Hormone, Neuropeptide und Neurotransmitter die Immunfunktion steuern können (Reichlin 1993), sondern sind auch selbst in der Lage, Hormone wie ACTH (Corticotropin) und Endorphine zu produzieren (Smith & Blalock 1981). Auch Prozesse im zentralen Nervensystem werden durch Immunfunktionen beeinflusst. Die Aktivierung des Immunsystems hat neurophysiologische und neuroendokrine Aktivitäten im ZNS zur Folge. Zytokine wie Interleukine und Interferone zeigen Effekte auf zentralnervöse Vorgänge (Besedovsky & Sorkin 1977; Bluthé et al., 1992) bzw. können direkt verschiedene neuronale Prozesse und Transmittersysteme beeinflussen.

Damit wurde zweifelsohne die Existenz der biologischen Grundlagen für eine direkte Kommunikation zwischen neurohumoralen und immunologischen Funktionen nachgewiesen und damit letztlich auch die Grundlage für eine bedeutsame Interaktion zwischen psychischen Prozessen und der Immunfunktion, was für den Verlauf der Hepatitis C von entscheidender Bedeutung sein könnte.

### 3.3. Kausale Verknüpfungen zwischen Depressivität und somatischer Krankheit

Schulz & Ferstl (1989) differenzieren die Arbeiten, welche die Zusammenhänge zwischen Psyche und Soma (hier: Immunsystem) untersuchen, in drei Gruppen:

1. Studien mit "afferenter" Hypothese, d.h. es werden die Auswirkungen einer Erkrankung/ des Immunsystems bzw. seiner Botenstoffe auf die Psyche untersucht
2. Studien mit "efferenter" Hypothese, d.h. psychische Parameter und deren Auswirkungen auf eine Erkrankung/ das Immunsystem werden beurteilt
3. Studien, die beide Aspekte untersuchen

### 3.3.1. Betrachtung des afferenten Aspektes

#### *Infektionskrankheiten und psychische Reaktion*

Schon seit Jahrhunderten ist bekannt, daß Infektionskrankheiten mit einer gewissen psychischen Symptombildung einhergehen. Dieser "akute exogene Reaktionstyp" (Bonhoeffer) kann durch direkte Einwirkung neurotroper Erreger oder durch indirekte Wirkung über Botenstoffe bzw. toxische Metabolite zustande kommen. Direkte psychoneurotrope Effekte sind u.a. von Viren wie dem HIV und dem Jakob-Creutzfeldt-Virus bekannt. Andere Erreger, wie z.B. die Erreger der bakteriellen Meningitiden, siedeln sich im ZNS an, ohne dessen Zellen direkt zu infizieren, führen aber zu einer lokalen und systemischen Entzündungsreaktion (Kennedy 1996; Lyketsos 1993; Miller 1995; Pavuluri 1996).

Die direkte Wirkung von Entzündungsmediatoren auf das ZNS ist inzwischen immer wieder studiert worden. Erwähnt sei hier nur der Nachweis von Zytokinrezeptoren im ZNS und die Beobachtung von besonders schwerwiegenden Nebenwirkungen von Interferon nach Applikation der Substanz in das Ventrikelsystem. Daraufhin entwickelten 7 von 9 Patienten ein apallisches Syndrom, das sich erst nach 3 Wochen ohne Interferongabe zurückbildete (Valentine et al., 1998). Diese Effekte wurden durch Dosen hervorgerufen, welche die vom Körper selbst im Rahmen einer Entzündungsreaktion produzierten Interferonmengen deutlich überstiegen. Doch schon bei der Applikation von 0,1 MU  $\alpha$ -Interferon zeigten gesunde Probanden reduzierte Wachsamkeit, und nach Gabe von 1,5 MU konnte eine deutliche Verlangsamung der Reaktionszeit festgestellt werden. Diese Wirkungen kennt, in physiologischem Rahmen, jeder Mensch, der je eine Virusgrippe erlebt hat. Zu Fieber, Kopf-Glieder- und Muskelschmerzen kommen Abgeschlagenheit, Müdigkeit, mangelnde Konzentrationsfähigkeit, Verstimmung und Niedergeschlagenheit. Es sei hier auf die umfangreiche Literatur zur Neuroimmunologie verwiesen (z.B. Ballieux 1994; Schedlowski 1996; Solomon & Moos 1964).

Zur Entstehung von Depressionen durch Immunaktivierung legten Cooke et al. (1991) eine Studie vor, die eine Korrelation zwischen dem Antikörpertiter gegen EBV und dem Schweregrad der depressiven Verstimmung nachwies. Ur et al. (1992) stellten die Hypothese auf, daß frei zirkulierendes IL-1 die neuroendokrinen und psychischen Begleiterscheinungen einer Infektion vermittele und stützten sich dabei auf den Nachweis von IL-1 im ZNS (vor allem im Hypothalamus), und der Entdeckung von IL-1-Rezeptoren in Regionen des Gehirns, die in der Pathophysiologie der Depressionen eine wichtige Rolle spielen, z. B. Hippocampus und Hypothalamus.

Eine große Anzahl von Arbeiten zum Zusammenhang zwischen Immunaktivierung und Depressionsentstehung hat die Arbeitsgruppe um Maes vorgelegt. In Untersuchungen aus den Jahren 1992 und 1993 konnten Maes et al. zeigen, daß Akute-Phase-Proteine (APP) wie Haptoglobin,  $\alpha$ 1-Glykoprotein und Antichymotrypsin bei depressiven Probanden erhöht, Transferrin und Albumin hingegen erniedrigt waren. In nachfolgenden Studien fand man sowohl erhöhte Konzentrationen von IL-6 und sIL6-R (soluble IL-6 Rezeptor) bei Patienten mit Depressionen (Maes et al., 1995a) als auch vermehrtes IL-2R (Maes et al., 1992). Die Arbeitsgruppe berichtete weiterhin über die Erhöhung verschiedener immunologischer Aktivitätsparameter (IL-6, sIL-6R, sIL-2R, Tfr, AGP, CRP) bei Patienten mit Depressionen (Sluzewska et al., 1996).

Eine Immunaktivierung bei Patienten mit Depressionen, sowohl in der akuten Exazerbations- wie auch in der Remissionsphase der Krankheit, wurde auch von Song et al. (1998) beschrieben. Eine verringerte Verfügbarkeit von Tryptophan im ZNS soll demnach mit den Parametern der Immunaktivierung (erhöhtes Prostaglandin E<sub>2</sub>, IL-6, IL-1RA, IL-8) korrelieren. Der zugrundeliegende Mechanismus bestehe ihrer Meinung nach in einer Konkurrenz zwischen bestimmten Aminosäuren (CAA, competing amino acids) und Tryptophan um zerebrale Transportvorgänge. Bei einem niedrigen Quotienten von Tryptophan/ CAA stehe dem Gehirn weniger Tryptophan zur Synthese von Serotonin (5-HT) zur Verfügung. Da allerdings Song et al. im Gegensatz zu vorangegangenen Studien keine erniedrigten Tryptophan-Plasmaspiegel fanden, führten sie den niedrigen Quotienten auf einen verstärkten Proteinkatabolismus bzw. -umsatz durch Zytokine zurück und auf die Aktivierung der Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO).

Smith (1991) und Maes (1995b) gingen so weit, von einer "Makrophagen"- bzw. "Monozyten-T-Lymphozyten-Hypothese" der Entstehung depressiver Erkrankungen zu sprechen.

### *Virushepatitis und Depression*

Vor allem in den letzten Jahren erschienen mehrere Studien, die sowohl eine signifikant erhöhte Depressivität bei Hepatitiskranken gegenüber der Normalbevölkerung als auch eine verminderte Lebensqualität<sup>11</sup> (Health Related Quality of Life, HRQOL) bei chronisch HCV-Kranken beschrieben. Foster et al. (1998) berichteten, daß von den Patienten nicht nur eine deutliche Reduktion der Lebensqualität angegeben werde, sondern auch, daß dies in ihrer Studie nicht vom Vorhandensein einer Zirrhose abhängig war.

Bonkovsky (1999) veröffentlichte eine entsprechende Studie, in der er 645 Patienten mit kompensierter Lebererkrankung mit 750 gesunden Probanden verglich. Die auf allen Skalen verminderte HRQOL erhöhte sich signifikant bei den Patienten, die auf eine Interferontherapie dauerhaft eine virologische und/oder biochemische Ausheilung zeigten. Trotzdem erreichten diese Personen nicht die gleichen Werte wie gesunde Probanden. Ob dies bedeuten könnte, daß die Behandelten auch vor Krankheitserwerb eine geringere Lebensqualität angegeben hätten, mußte offen bleiben.

Berühmt wurden ähnliche Erkenntnisse allerdings schon viel früher. Hippokrates (460-377 v.Ch.) beschrieb die "schwarze Galle" als Verursacher der Melancholie. Sowohl Frerichs (1858) als auch Osler (1909) nennen als Ikterussymptome "trübe, verdrießliche Laune" bzw. "Reizbarkeit und Depressionszustände". Leibowitz & Gorman (1952) beschrieben eine ausgeprägte seelische Depression ("profound mental depression") als das häufigste Symptom der präikterischen und ikterischen Phase der Virushepatitis. In klinischen Berichten wurden "seelische" bzw. "psychische Depression" (Magyar 1961; Stokes et al., 1945) in Zusammenhang mit der viralen Lebererkrankung gebracht und sogar von einem assoziierten "Psychosyndrom" (Häfner & Freyberger 1955) gesprochen. Als "Posthepatitissyndrom" wurde die depressive Verstimmtheit von verschiedenen Autoren erwähnt. So führte Martini (1964) diese Symptome auf die Hyperbilirubinämie zurück, Kalk & Wildhirt (1955) und Caravati (1944) zogen eher eine neurasthenische Konstitution bzw. eine zugrundeliegende "psychoneurotische" Störung in Betracht.

---

<sup>11</sup> Gesundheitsbezogene Lebensqualität wird im Sinne der WHO allgemein als mehrdimensionales Konstrukt bestehend aus „physischem und psychischem Wohlbefinden, Alltagsfunktionsfähigkeit und sozialer Einbindung und dem Zugang zu unterschiedlichen Ressourcen“ verstanden. Das am häufigsten gebrauchte Instrument zur Messung der HRQOL ist der SF-36, die Short Form der Medical Outcome Study.

In neueren Studien wurden Hepatitispatienten in ihrer Depressivität Gruppen von Gesunden und auch Gruppen von anderen Patienten gegenübergestellt. Kipshagen (1975) konnte bei Hepatitispatienten initial höhere Werte für Depression feststellen als bei Gesunden und Knochenbruchpatienten, die sich jedoch im Verlaufe der Erkrankung normalisierten. Es wurde überlegt, daß diese Befunde die "Prodrome der Hepatitis" darstellen könnten, was bedeuten würde, daß die Verstimmtheit der Hepatitispatienten schon prämorbid vorhanden gewesen wären. Auch Paar et al. (1987) konnten initial keine erhöhte Depressivität bei Hepatitispatienten im Vergleich mit Unfallpatienten messen, doch wurde hier eine Untergruppe von Patienten mit erschwert ausheilender Hepatitis identifiziert, die bei Abschluß der Krankenhausaufenthaltes signifikant erhöhte Depressivitätsparameter aufwiesen.

In Arbeiten von Bartholomew (1991), Rose (1994) und Leyendecker (1990) finden sich weitere ausführliche Beschreibungen und historische Erörterungen des Zusammenhangs zwischen Virushepatitis und Depressivität.

### *Psychiatrische und subjektive Nebenwirkungen von $\alpha$ -Interferon*

$\alpha$ -Interferon kann eine breite Palette von neuropsychiatrischen Nebenwirkungen verursachen, die Renault et al. (1987) in drei Kategorien einteilen: ein organisches Psychosyndrom mit Gereiztheit und Ungeduld, ein affektives Syndrom mit extremer Stimmungslabilität, Depression und Neigung zum Weinen, und ein Delirium mit Bewußtseinstörung, Agitiertheit, Paranoia und suizidalen Tendenzen. Valentine et al. (1998) trennten häufige von seltenen Nebenwirkungen (Tab.3). Zu den kognitiven Störungen zählten verminderte Merkfähigkeit, Apathie und Verlangsamung gedanklicher Prozesse.

Tab.3: Häufige und seltene neuropsychiatrische Nebenwirkungen von  $\alpha$ -Interferon  
(nach Valentine et al., 1998)

<b>Häufige neuropsych. Nebenwirkungen</b>	<b>Seltene neuropsych. Nebenwirkungen</b>
"grippeartig": Appetitverlust, Fieber etc.	Delirium
Ängstlichkeit	Psychose
Depression	Hyperkinese/ Akathisie
Verlust sexueller Funktionen	Koma
Kognitive Störungen	Epilepsie

Für die Häufigkeit und den Schweregrad der Nebenwirkungen des  $\alpha$ -IFN sollte nach Valentine et al. (1998) vor allem die Therapiedauer verantwortlich sein, die Dosis schien dabei eine geringere Rolle zu spielen. Die gravierendsten Effekte traten nach intraventrikulärer Applikation auf, dürften also eine direkte Interferonwirkung auf das ZNS repräsentieren.

Janssen et al. (1994) sammelten Daten von 2575 mit  $\alpha$ -Interferon behandelten Patienten aus verschiedenen europäischen Zentren und berichten von 2 Suiziden und 3 Suizidversuchen in dieser Gruppe. Das entspricht einer Prävalenz von 1,39% in 6 Monaten, während die Prävalenz innerhalb der Normalbevölkerung während des entsprechenden Zeitraums 0,02-0,06% betrug.

Nach Otsubo et al. (1997) entwickelten sich bei 25 von 85 Patienten nach 12 Wochen Behandlung mit  $\alpha$ -Interferon schwere Depressionen. 4 Patienten (4,7%) brachen die Therapie aus diesem Grunde ab.

Die isolierten Effekte des IFN- $\alpha$  auf das zentrale Nervensystem (ZNS) können nur schwer betrachtet werden, da IFN- $\alpha$  seinerseits die Produktion von anderen Zytokinen wie IL-1, TNF- $\alpha$  und IFN- $\gamma$  induziert. Die direkten, peripheren Wirkungen betreffen vor allem die Beeinflussung von autonomen Nervenfasern, deren Impulse im Nervus vagus zum ZNS geleitet werden (Licinio et al., 1998). Die Schaltstelle liegt im Hypothalamus, von wo aus zahlreiche lebenswichtige Funktionen wie u.a. Nahrungsaufnahme, Wärmehaushalt, Stoffwechsel, Schlaf- und Wachrhythmus und Sexualverhalten sowie die Regulation der Hypophyse gesteuert werden. Die Einwirkung von zytokinvermittelten Impulsen wie bei der Virusgrippe erzeugen das typische grippale Syndrom mit Fieber, erhöhter Herzfrequenz, Appetitverlust und Müdigkeit. Da auch die affektiven Komponenten der organismuserhaltenden Funktionen wie Hunger, Durst und Sexualtrieb im Hypothalamus vertreten sind, werden von hier Beeinflussungen der Stimmung im Sinne von Depressivität, Lustlosigkeit oder Reizbarkeit vermutet.

Darüber hinaus beeinträchtigen die Zytokine die Übertragungsvorgänge an der neuromuskulären Endplatte, was zu den typischen Infektionserscheinungen wie Muskelschmerzen, rascher Erschöpfbarkeit ("fatigue") und Schwächegefühl führt (Dalakas et al., 1998).

Abgesehen davon wirkt  $\alpha$ -Interferon direkt auf das ZNS, indem es durch die Blut-Hirn-Schranke an Stellen hindurchtritt, wo diese durchlässig ist, z. B. an den "zirkumventrikulären Organen"<sup>12</sup>, oder indem es per transzellulärem Transport (via Carrier) durch die Blut-Hirn-Schranke geschleust wird (Licinio et al., 1998).

Die indirekten Wirkungen von IFN- $\alpha$  auf das ZNS werden durch "second messenger" vermittelt. IFN- $\alpha$  induziert die Freisetzung dieser Mediatoren in zerebralen Gefäßendothelien und perivaskulären Gliazellen (Wong et al., 1997). Zu ihnen gehören u. a. Prostaglandine und Stickstoffmonoxid (NO).

Für die subjektiven, psychiatrischen Nebenwirkungen des  $\alpha$ -Interferons ist vor allem die Beeinflussung der neurosekretorischen Zentren des Hypothalamus, die vermutlich sowohl direkt als auch indirekt geschieht, von Bedeutung.

Der Hypothalamus kontrolliert - abgesehen von seiner Funktion als "Oberhaupt" des vegetativen Nervensystems - die Funktion der Hypophyse. Die Hormone des Hypophysenhinterlappens, Oxytocin und Adiuretin, werden vom Hypothalamus sezerniert und in Axonen in den Hypophysenhinterlappen transportiert, wo sie ans Blut abgegeben werden. Die sogenannten Releasinghormone werden ebenfalls im Hypothalamus gebildet, wandern aber über eine Art Pfortadersystem in den Hypophysenvorderlappen, wo sie die Sekretion von Hormonen regulieren.<sup>13</sup> Das empfindliche Zusammenwirken dieser Stoffe, das über Feed-Back-Mechanismen einen Regelkreis bildet, kann durch  $\alpha$ -Interferon gestört werden.

---

<sup>12</sup> Die Ausbildung dieser Organe ist auf die Funktion des Ependyms bei niederen Vertebraten zurückzuführen. Das Ependym, das beim Menschen die ektodermale, einschichtige Gliazellauskleidung der Ventrikel des Hirns und des Zentralkanal des Rückenmarks darstellt, hat bei diesen sekretorische und wahrscheinlich auch rezeptorische Funktionen. Das führte entwicklungsgeschichtlich zur Ausbildung der Area Postrema, des Organum vasculosum laminae terminalis, des Subfornikalorgans, der Paraphyse und des Subkommissuralorgans, die auch bei Säugetieren zu finden sind. Die Epi- und Hypophyse werden auch zu den zirkumventrikulären Organen gerechnet.

<sup>13</sup> ACTH (Adrenocorticotropes Hormon), STH (Somatotropes Hormon), TSH (Thyroidea stimulierendes Hormon), FSH (Follikelstimulierendes Hormon), Prolaktin, LH (luteinisierendes Hormon), MSH (Melanozytenstimulierendes Hormon), LPH (lipotropes Hormon) und  $\beta$ -Endorphin.

Es ist bekannt, daß das Ungleichgewicht der Hypothalamus-Hypophysen-Achse (HPA) zu bestimmten Formen der Depression führen kann (Abb.6; nach Ur et al., 1992).

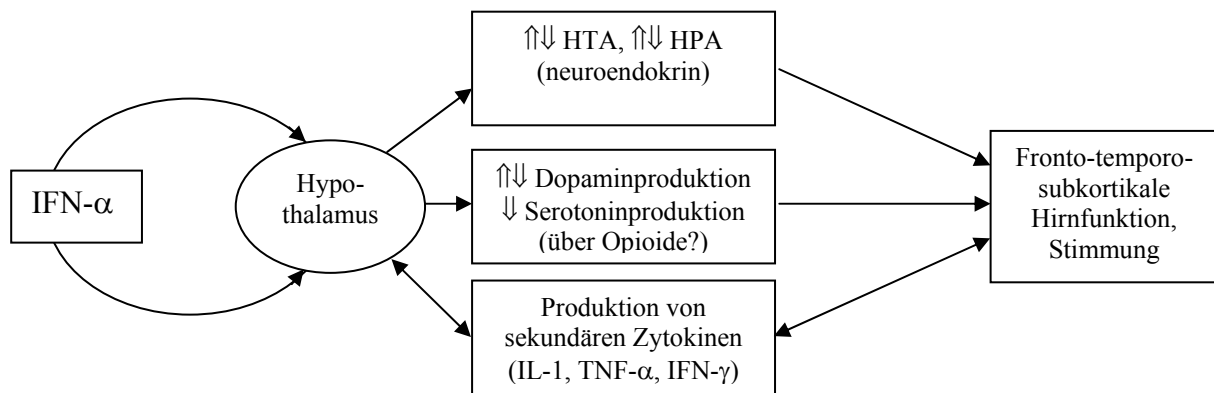


Abb.6: Direkte und indirekte Wirkungen von  $\alpha$ -Interferon

In zahlreichen Studien wurden des weiteren folgende Wirkungen des  $\alpha$ -Interferons gefunden und dokumentiert (nach Valentine et al., 1998):

IFN- $\alpha$  hat strukturelle und funktionelle Ähnlichkeit mit ACTH und  $\beta$ -Endorphin. Es kann die HPA sowohl stimulieren als auch inhibieren sowie die Funktion der Schilddrüse modulieren (Hypothalamus-Thyroidea-Achse, HTA).

Im Tiermodell verursachte IFN- $\alpha$  Analgesie, Katatonie und Verlangsamung - manche dieser Effekte sind durch Opioid-Antagonisten hemmbar. Ebenfalls über ein Zusammenwirken mit Opioiden funktioniert IFN- $\alpha$  als zentraler Dopamin-Agonist. Da die Effekte von IFN- $\alpha$  aber eher einer dopamin-antagonistischen Wirkung gleichen, wird davon ausgegangen, daß es bei längerer Anwendung zu einer Downregulation der Rezeptoren kommt. Auch ein Absinken des peripheren Tryptophanspiegels wurde unter der Behandlung mit IFN- $\alpha$  gemessen. Diese Entdeckung ist vor allem daher interessant, weil der Serotoninstoffwechsel eine große Bedeutung bei manchen Depressionsformen hat.

### 3.3.2. Betrachtung des efferenten Aspektes

#### *Gibt es eine psychische Prädisposition für Infektionskrankheiten?*

In den letzten drei Jahrzehnten wurden Hinweise darauf gefunden, daß Personen mit bestimmten Persönlichkeitsstrukturen ein höheres Erkrankungsrisiko für manche Erkrankungen aufweisen als andere (Schlesinger & Yodfat 1996; Schleifer et al., 1985; Koh 1998; Dunn 1996). Einen überzeugenden Beleg lieferte die Feststellung, daß Individuen, die die sogenannte "cynical hostility" (auch "Typ-A-Verhalten") zeigten, eine deutlich höhere Morbidität und Mortalität für die koronare Herzkrankheit besaßen. Andere Persönlichkeitsmerkmale, die in Zusammenhang mit Gesundheit gebracht werden konnten, sind z. B. Pessimismus/Fatalismus, Extraversion und soziale Durchlässigkeit (nach Miller et al., 1999).

Auf der Suche nach Verbindungen zwischen bestimmten Persönlichkeitsmerkmalen und Infektionen untersuchten Kasl et al. (1979) 1400 West Point-Kadetten und fanden eine höhere Inzidenz an Mononukleose-Erkrankungen bei solchen jungen Männern, die 1. einen sehr ehrgeizigen Vater hatten, 2. stark motiviert waren, aber 3. nur schlechte akademische Leistungen zeigten.

Leider liegen nur wenige Daten vor, die Immunparameter in Zusammenhang mit Persönlichkeitsmerkmalen zu bringen versuchen. Miller et al. (1999) stellten eine Studie vor, die auf den Erkenntnissen früherer Untersuchungen, die erhöhte Cortisol-, Norepinephrin- und Epinephrin-Konzentrationen sowie höheren Blutdruck bei "feindlicher" eingestellten Individuen belegt hatten, aufbaute. Seine Forschungsgruppe bestätigte diese Ergebnisse, wies allerdings darauf hin, daß die männlichen Patienten sich deutlich höher auf der Skala der "Feindseligkeit" ansiedelten, und daß es daher wenig aussagekräftig sei, wenn der Blutdruck bei dieser Gruppe höher liege. Weiterhin wurde eine negative Korrelation zwischen NK-Zell-Aktivität und Extraversion beschrieben sowie die Vermutung unterstützt, daß Katecholamine als biochemische Ausdrucksform von Merkmalen wie "Feindseligkeit" und "Extraversion" fungieren könnten. Die gefundenen Zusammenhänge dürften allerdings nur für 1 bis 7% der physiologischen Variabilität zuständig sein.

#### *Besitzen depressiv verstimmte Menschen eine geringere Immunkompetenz?*

Schon vor über 2000 Jahren beschrieben Kliniker wie Galen (200 AD), daß "melancholische" Frauen häufiger Brustkrebs entwickelten als "Sanguinikerinnen". Die erhöhte Morbidität Depressiver für neoplastische Erkrankungen, Infektionskrankheiten (Bartrop 1977) und Autoimmunerkrankungen bzw. Allergien ist seitdem oft beobachtet und beschrieben worden. Erste Studien, die Zusammenhänge zwischen depressiver Verstimmung und herabgesetzter Immunfunktion nachwiesen, verwandten als Parameter der Immunkompetenz die Reaktion von Lymphozyten auf Mitogene<sup>14</sup> *in vitro*. Die Reaktivität der Lymphozyten auf diese Stimulation soll ein direktes Maß der funktionellen Aktivität *in vitro* und ein Korrelat zur zellvermittelten Immunität darstellen.

Kronfol et al. (1983) fanden bei depressiven Patienten ein deutlich verringertes Ansprechen der Lymphozyten auf Mitogenstimulation und eine geringere Prozentzahl an T-Helferzellen als in einer gesunden Kontrollgruppe. Schleifer et al. (1984) berichteten über entsprechende Ergebnisse bei hospitalisierten depressiven Patienten.

Den Einfluß von Depressivität auf die Anzahl der NK-Zellen im peripheren Blut wurde von Irwin et al. (1990) dokumentiert. Seine Forschergruppe stellte fest, daß sowohl bei depressiven, hospitalisierten Patienten als auch bei chronisch Alkoholkranken die NK-Zellzahl um 50% niedriger war als bei nicht-depressiven Kontrollen. Trafen beide Erkrankungen zusammen, war die Zahl noch stärker verringert. Auch Einsamkeit als mit Depressivität häufig gemeinsam auftretendes Lebensgefühl korrelierte in einer Untersuchung von Kiecolt-Glaser et al. (1984) mit einer erniedrigten NK-Zellzahl. Außerdem wurden bei den Individuen, die sich einsamer als andere fühlten, höhere Antikörpertiter gegen das EBV festgestellt als bei sich weniger einsam fühlenden Kontrollen. Dieser Befund wird auf eine schwächere zelluläre Abwehrfähigkeit zurückgeführt. Schließlich zeigte auch Ängstlichkeit

---

<sup>14</sup> Als Mitogene werden solche Substanzen bezeichnet, welche die Zellteilung induzieren und so die Reaktionsfähigkeit der Lymphozyten auf einen Proliferationsreiz messen sollen. Als Substanzen werden Phythämagglutinin, Concanavalin A und pokeweed mitogen (aus Beeren des amerikanischen Strauches *Phytolacca*) verwendet.

("anxiety") als Persönlichkeitsmerkmal Korrelationen mit einer herabgesetzten Immunkompetenz (Linn & Linn 1981).

Green & Locke (1988) konnten eine höhere Rezidivquote für genitalen und oralen Herpes simplex bei depressiven Patienten feststellen. In einer Gruppe mit HIV-Infizierten (Zorrilla 1996) wurden von den depressiveren Patienten zwar mehr Beschwerden geäußert, die Verläufe jedoch unterschieden sich nicht signifikant.

In einer Studie zu den biopsychosozialen Zusammenhängen im Verlauf der akuten Virushepatitis (A und B) fanden Rose et al. (1997) eine Untergruppe von Patienten, die, im Unterschied zu den Personen, die ihre Beschwerden stark somatisierten und solchen, die weder stimmungsbezogene noch körperliche Probleme stark äußerten, eine überwiegend ängstlich-depressive Symptomatik boten. Diese "dysphorische" Gruppe, wie auch die "anscheinend emotionsunterdrückende" Gruppe, wies am häufigsten prolongierte Krankheitsverläufe auf.

Einige psychotherapeutisch arbeitende Ärzte schlossen aus Einzelfallbeobachtungen, daß einer aktuellen depressiven Disposition auslösende Bedeutung für die Entstehung einer Virushepatitis zukam. Mitscherlich (1980) und Zorn (1977) interpretierten ihre eigene Hepatitiserkrankung als "Alternative zur Depression", und Caliezi (1980) schloß aus der Behandlung von 6 seiner Patienten, daß dort die Hepatitis eine "Ausweichkrankheit bei bewußter Verzweiflung mit suizidaler Tiefe" sei. Dabei sei an die Theorie Schurs (1955) zur De- bzw. Resomatisierung erinnert, nach der körperliche Symptome sowohl den Affekt begleiten als auch ihn ersetzen können.

Faßt man die empirisch gesicherten immunologischen Befunde bei Patienten mit depressiven Erkrankungen aus den Kapiteln 3.31 und 3.32 unabhängig von der konzeptionellen Ausrichtung der Arbeiten zusammen, ergibt sich der in Tabelle 4 gegebene Überblick:

Tab.4: Signifikante laborchemische Veränderungen von Immunparametern bei Depressionen<sup>15</sup>

<b>Erhöhte Werte</b>	<b>Erniedrigte Werte</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Leukozyten</li> <li>- Aktivierte T-Lymphozyten und Neutrophile</li> <li>- Prostaglandin E2</li> <li>- Zytokine (IL-1<math>\beta</math>, IL-6, IFN-<math>\gamma</math>, IL-8)</li> <li>- Zytokinrezeptoren (IL-1RA, IL-2R, sIL-2R, sIL-6)</li> <li>- "positive" APP (CRP, <math>\alpha</math>1-Globuline, TfR, Haptoglobin)</li> <li>- Cortisol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lymphozytenproliferation auf Stimulation</li> <li>- Neutrophilen-Phagozytoseaktivität</li> <li>- NK-Zell-Aktivität</li> <li>- "negative" APP (Transferrin, Albumin)</li> <li>- (Tryptophan)</li> </ul>

<sup>15</sup> Depressionen werden in den vorliegenden Studien gemäß den DSM-III-R-Kriterien (American Psychiatric Association, 1987) oder dem DSM-IV (APA 1994) als „major depression“ diagnostiziert. Dazu wurde am häufigsten das Fremdbeurteilungsinstrument „Hamilton Rating Scale for Depression“ (HRSD) verwendet (z.B. bei Irwin et al., 1990; Sluzewska et al., 1996; Kronfol et al., 1983)



### 3.4. Versuch eines theoretischen integrativen Modells

Zu Beginn dieses Kapitels wurden Theorien zur Entstehung von Krankheit ausgeführt und auf das Beispiel der Infektion mit dem HCV als "veränderte Situationsanforderung" angewendet. Es wurde ein Modell angewendet, nach dem die Möglichkeiten eines Menschen, mit einer solchen Anforderung umzugehen, sowohl durch seine Konstitution als auch seine Disposition definiert werden.

In seiner Lebensgeschichte wird jeder Mensch fortwährend mit neuen Situationen konfrontiert, an denen er Erfahrungen sammelt und anwendet. Es ergeben sich dispositionelle Faktoren, durch welche die Konstitution geformt wird. Das Individuum hat nicht nur gelernt, auf bestimmte biologische Reize auf eine bestimmte Art zu reagieren, sondern hat auch eigene Strategien entwickelt, mit "veränderten Situationsanforderungen" umzugehen. Dadurch wird z. B. bestimmt, wann Reize als Stressoren und wann als Stimuli erlebt werden, und mit welcher Emotionalität sich die eigene Reaktion darauf äußert: Wut, Angst, Reizbarkeit, Gleichmut, Ignoranz, Traurigkeit etc..

Diese persönliche Art, auf eine Situation zu reagieren, soll an dieser Stelle mit einer Art Sprache verglichen werden, einer "Sprache der Emotionen". Diese besteht, wie eine Wortsprache, aus einem Vokabular, das im Laufe des Lebens erlernt wurde und dessen Anwendung bestimmte Vorlieben und Abneigungen ausdrücken kann - so wären z. B. manche "Worte" im Repertoire nicht erlaubt, manche nie kennengelernt worden etc. - und einer Grammatik, die der "Konstitution" entsprechen soll. Diese "Sprache der Emotionen" kann wiederum nur eine von mehreren Sprachen darstellen, über die der Mensch verfügt: Körpersprache, Wortsprache, Lautsprache, Reaktionssprache etc..

Hieraus folgt zunächst, daß die physiologischen Reaktionen eines Menschen auf einen Stressor oder Stimulus (wie auf ein Virus oder aber auf eine Gefühlssituation) immer individuell unterschiedlich sein müßten, wenn sie auch Gemeinsamkeiten aufweisen können, da in einem bestimmten kulturellen Umfeld Ähnlichkeiten in den erlernten Sprachen vermutet werden können.

In Analogie dazu könnte man annehmen, daß auch das Immunsystem sich einer "Sprache" bediene, die es zu seiner Kommunikation innerhalb des Systems, also zwischen den einzelnen Immunorganen und -zellen, sowie mit anderen Strukturen des Organismus und der Psyche befähigen würde. Die "Konstitution" oder Grammatik wäre dann die genetisch bereitgestellte Kapazität zur Abwehr von "Fremdem", die grundlegende Immunkompetenz. Das Vokabular (Interferone, Interleukine, TNF etc.) könnte ein vielfältiges Instrumentarium an Möglichkeiten verwenden, von denen erst ein Teil erforscht wurde. Im Verlauf des Lebens würde der Mensch dann nicht nur *einerseits* auf biologische Reize mit Immunreaktionen antworten lernen und *andererseits* auf Gefühlssituationen mit Bewältigungsstrategien, sondern die beiden Felder wären von Anfang an untrennbar miteinander verbunden und bestünden immer gleichzeitig, ohne unbedingt jeweils Folgeerscheinungen voneinander zu sein. Diese Hypothese würde durch die zuvor angeführten Studien unterstützt und würde der Tatsache Rechnung tragen, daß es bis heute kein einheitliches Modell gibt, um individuelle Reaktionsmechanismen übergreifend zu erklären.

#### 4. Hypothesen

In Kapitel 3.3.1. wurde anhand zahlreicher Untersuchungen dargestellt, daß Depressivität schon seit langem als typisches Symptom der Hepatitis bzw. der Lebererkrankung im weitesten Sinne aufgefaßt wurde. Diese Behauptung ist jedoch bislang nur unzureichend statistisch überprüft worden. Bartholomew (1991) führte eine Untersuchung an Patienten durch, die akut an Virushepatitis erkrankt waren. Die untersuchten Personen waren depressiver als die Normalbevölkerung, unterschieden sich in ihrer Depressivität aber nicht von Vergleichskollektiven mit anderen körperlichen Erkrankungen, ein Befund, der von anderen Arbeitsgruppen bestätigt werden konnte.

Es soll hier erwartet werden, daß mit der vorliegenden Studie bekräftigt werden kann, daß Patienten mit chronischer Hepatitis C im Durchschnitt depressiver als die gesunde Normalbevölkerung sind (H1a).

Rose (1997) fand Subgruppen in dem von ihm untersuchten Kollektiv von akut an Virushepatitis Erkrankten, die er als Patienten "mit körperlich akzentuierter", "mit psychisch akzentuierter" und "ohne subjektive Symptomatik" beschrieb.

Im Einklang mit den Überlegungen, die in Kapitel 3.4. dargestellt wurden, soll angenommen werden, daß auch in der vorliegenden Untersuchung innerhalb des Hepatitiskollektivs Gruppen mit unterschiedlicher Krankheitsverarbeitung anzutreffen sein werden. Da es sich hier hauptsächlich um die Beobachtung der Depressivität handeln soll, wird eine Differenzierung des Kollektivs in folgende zwei Untergruppen erwartet, die sich schon vor Therapiebeginn unterscheiden lassen (H1b):

- 1) Patienten, die klinisch als "depressiv" zu klassifizieren sind
- 2) Patienten, die klinisch als "nicht depressiv" zu klassifizieren sind

Dies würde mit der Tatsache übereinstimmen, daß sich in jeder Bevölkerungsstichprobe "depressive" von "nicht-depressiven" Menschen unterscheiden lassen, wenn klare Kriterien als Grenze zwischen beiden Gruppen definiert werden. Gemäß der ersten Hypothese müßte im vorliegenden Fall die erste Gruppe größer sein als die entsprechende Personengruppe innerhalb der gesunden Normalbevölkerung.

**H1a: Im Durchschnitt sind chronisch an Hepatitis C Erkrankte depressiver als gesunde Vergleichspersonen aus Bevölkerungsstichproben**

**H1b: Anhand der initialen Stimmung lassen sich zwei Gruppen unterscheiden:**

- 1. Patienten, die als depressiv klassifiziert werden können und**
- 2. Patienten, die nicht depressiv imponieren.**

**Der Anteil der Personen in Gruppe 1 ist höher als der entsprechende Anteil in der Normalbevölkerung.**

Die Depressivität als Nebenwirkung des  $\alpha$ -Interferons wurde in Kapitel 3.3.1. ausführlich beschrieben. Der Eindruck, der bei den klinischen Beobachtungen im Rahmen der vorliegenden Arbeit entstand, war, daß jeder einzelne Patient eine gewisse Verschlechterung der Stimmungslage zu erleben schien, die bei auffällig vielen Patienten bis hin zu Symptomen

klinischer Depressivität reichte. Es soll angenommen werden, daß das Hepatitiskollektiv während der Behandlung mit  $\alpha$ -Interferon insgesamt depressiver wird, auch wenn es einzelne Patienten geben dürfte, die keine depressiven Symptome angeben (H2a).

In der ersten Hypothese wurde angenommen, daß sich Untergruppen differenzieren lassen, die sich in ihrer Ausgangsdepressivität unterscheiden. Es liegt nahe, diesen Gedanken weiterzuspinnen und anzunehmen, daß diese beiden Gruppen auch während der Interferontherapie unterschiedliche Entwicklungen in ihrer Depressivität zeigen.

In Kapitel 3.4. wurde formuliert, daß das Immunsystem eine Art Sprache verwenden könnte, die jedem Menschen individuell zu eigen ist. In dieser "Immunsprache" könnte das  $\alpha$ -Interferon eine wichtige Rolle spielen. Sollte  $\alpha$ -Interferon, wie in verschiedenen Studien (Sluzewska et al., 1996; Ur et al., 1992) vorgeschlagen wurde, quasi einen Ausdruck von Depressivität in dieser Sprache darstellen, dann könnten diejenigen Patienten, die vor Therapiebeginn als "depressiv" eingestuft werden, eher dazu neigen, neue Stimuli, wie den des  $\alpha$ -Interferon, mit depressiven Stimmungen zu beantworten als die Patienten, die primär als "nicht depressiv" eingestuft werden. Eine der möglichen Schlußfolgerungen könnte lauten, daß Patienten, die schon vor dem Beginn der Therapie depressiv waren, unter Therapie einen stärkeren Anstieg ihrer Depressivität zeigen als die "nicht-depressiven" Patienten (H2b).

**H2a: Die Patienten weisen unter Therapie mit Interferon eine erhöhte Depressivität im Vergleich zu der Situation vor Therapiebeginn auf**

**H2b: Die Patienten, die vor Therapiebeginn als "depressiv" diagnostiziert werden, weisen unter Therapie eine stärkere Zunahme der Depressivität auf als die Patienten, die vor Therapiebeginn als "nicht-depressiv" diagnostiziert werden**

Die Bestätigung dieser Annahmen könnte insofern große Bedeutung haben, daß man auf diese Weise schon vor Therapiebeginn diejenigen Patienten, die mit hoher Wahrscheinlichkeit schwere Depressionen unter der  $\alpha$ -Interferon-Behandlung entwickeln könnten, erkennen und entsprechend darauf reagieren könnte.

Wie im Kapitel 3.3.2. dargestellt wurde, weisen Forschungsergebnisse von u.a. Kronfol et al. (1983), Irwin et al. (1990) und Green & Locke (1988) darauf hin, daß Depressionen eine Störung der körpereigenen Immunabwehr verursachen. Da die Immunabwehr sowohl den Erwerb oder Nichterwerb einer Hepatitis C als auch den Erfolg einer Therapie mit  $\alpha$ -Interferon in hohem Maße mitbestimmt, soll hier angenommen werden, daß depressivere Patienten eine niedrigere Responderrate zeigen als nicht-depressive Patienten.

Ebenso wie das Modell eines "Gleichgewichtssystems der Gesundheit" auf den Erwerb und den Verlauf der Hepatitis C angewendet wurde, soll hier angenommen werden, daß das gleiche Modell auch auf die Entwicklung der Depressivität zutreffen könnte. Demnach befände sich ein Patient mit einer hohen Ausgangsdepressivität als chronischer psychischer Erkrankung in dem beschriebenen "kranken" Gleichgewicht. Damit wäre vorstellbar, daß der Konfrontation mit der "neuen Situationsanforderung", in diesem Falle der Möglichkeit der Heilung von der chronischen Lebererkrankung durch  $\alpha$ -Interferon, ähnliche Ressourcen und Bewältigungsstrategien gegenübergestellt werden können wie zum Zeitpunkt des Erwerbs der

Depressivität respektive der chronischen Hepatitis C. Daraufhin könnten Mechanismen in Gang gesetzt werden, die den Erfolg der  $\alpha$ -Interferontherapie negativ beeinflussen würden. In einem solchen Falle müßte die Gruppe der "depressiven" Patienten insgesamt eine niedrigere Responderrate erlangen als die Gruppe der "nicht-depressiven" Patienten.

**H3: Die vor Therapiebeginn als "depressiv" diagnostizierten Patienten zeigen ein schlechteres Ansprechen auf die  $\alpha$ -Interferontherapie als die vor Therapiebeginn als "nicht-depressiv" diagnostizierten Patienten und damit einen höheren Anteil an Non-Respondern**

## 5. Operationalisierungen

### 5.1. Biomedizinische Parameter

#### 5.1.1. Leberschädigung

##### *Leberparenchym- und Gallengangsenzyme*

Zur Beurteilung des Ausmaßes der Leberparenchymschädigung dienen die Aktivitätswerte der Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) und Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) im Serum. Die Gegenüberstellung beider Werte erlaubt eine gewisse Differenzierung des Schadens: die GOT ist im Zytoplasma (30%) und den Mitochondrien (70%) des Hepatozyten lokalisiert, die GPT hingegen ausschließlich im Zytoplasma. Daher wird bei einer leichten, potentiell reversiblen Zellschädigung, also auch bei einer Permeabilitätsstörung der Zellmembran aufgrund einer Entzündung, vor allem eine Erhöhung der GPT erwartet. Sie steht für die Entzündungsausdehnung. Die GOT ist bei leichter Schädigung mit erhöht, steigt aber erst bei Zellnekrosen stark an. Sie steht damit für die Schädigungstiefe.

Der De-Ritis-Quotient ( $GOT : GPT < 1$ ) verschiebt sich demzufolge erst bei einer großen Schädigungstiefe auf Werte über 1.

Die Gallengangsenzyme Gamma-Glutamyl-Transferase ( $\gamma$ GT) und Alkalische Phosphatase (AP) zeigen äußerst empfindlich eine Mitschädigung der Gallengangsepithelien an. Diese können auch bei leichten Leberentzündungen in Mitleidenschaft gezogen werden, vor allem bei Erkrankungen mit intrahepatischer Cholestase und/oder alkoholtoxischer Leberschädigung. Da die AP auch bei starker Osteoblastenaktivität erhöht ist, erlaubt die in diesem Falle unbeeinflusste  $\gamma$ GT die Differenzierung zu einer Leberaffektion.

##### *Virusnachweis*

Der Virusnachweis wurde in der vorliegenden Studie mit der PCR (polymerase chain reaction) durchgeführt. Er erfolgte ausschließlich quantitativ. Die PCR ist die derzeit empfindlichste Methode, die Virus-RNA direkt nachzuweisen. Dadurch ist man in der Lage, das "diagnostische Fenster" zu umgehen, in dem der Infizierte schon den Virus trägt, aber noch keine Antikörper produziert.

Es kommt vor, daß im Blut von Patienten mit positivem Antikörpernachweis keine Virus-RNA entdeckt werden kann. In einem solchen Fall kann unklar sein, ob der Organismus den Virus eliminiert hat oder nicht. In einer Studie von Dries et al. (1999) wiesen die Untersucher in 61% der Leberbiopsaten von Patienten mit der oben beschriebenen Konstellation die Virus-RNA nach. Dies bedeutet, daß ein negativer PCR-Nachweis aus dem peripheren Blut keineswegs sicher eine Infektion ausschliessen kann. In der Konstellation mit normalen Transaminasen und negativem Antikörpernachweis erhöht sich jedoch die Wahrscheinlichkeit der richtigen Diagnose.

##### *Leberhistologie*

Bei jedem Patienten wurde vor Beginn der Therapie eine Leberbiopsie mit histologischer Beurteilung durchgeführt. Die vier Kriterien "Entzündungsaktivität" (ja = 1; nein = 0), "Fibrose" (Skala von 0 bis 3 je nach Schweregrad), "beginnende Zirrhose" (Skala von 0 bis 3)

und "Zirrhose" (ja = 1; nein = 0) wurden bewertet und dokumentiert. Nach Abschluß der Therapie wurde die Biopsie wiederholt, um durch die Interferonbehandlung bedingte histologische Veränderungen festzustellen und zu beurteilen.

### *Syntheseparameter*

Zur Einschätzung der Syntheseleistung der Leber wurden zum einen direkt die Proteine Albumin und CHE (Serumcholinesterase) bestimmt, zum anderen indirekt die Proteine der Gerinnungskaskade, die zum Teil (Faktoren I, II, V, VII und X) in der Leber hergestellt werden. Die CHE ist ein recht unspezifischer Parameter, da 13 verschiedene Enzyme im Serum CHE-Aktivität zeigen. Die Messung ist allerdings zur Verlaufsbeurteilung gut geeignet. Zur Funktionstestung des Gerinnungssystems wird bei Lebererkrankungen die TPZ (Thromboplastinzeit, "Quick") verwendet, da diese vor allem die Funktion des hepatisch synthetisierten Faktors VII widerspiegelt.

Erniedrigte Werte für Albumin, CHE und Gerinnungsfaktoren sind normalerweise erst bei einer schwerwiegenden Funktionseinschränkung der Leber mit hochgradigem Parenchymverlust bzw. -umbau zu erwarten.

### *Bilirubin*

Bilirubin, das vor allem durch den Abbau von Hämoglobin entsteht, wurde hier als Gesamtbilirubin gemessen. Die Erhöhung dieses Wertes kann durch vermehrten Anfall konjugierten (direkten) und/oder unkongugierten (indirekten) Bilirubins zustande kommen. Im Falle von verursachenden Lebererkrankungen besteht im ersten Fall meist eine infektionsassoziierte Hämolyse, im zweiten Fall ist die Konjugationsleistung der Leber durch die Entzündung herabgesetzt. Ein durch Zelluntergang verursachter Anstieg von Bilirubin, das durch Defekte in der Hepatozytenmembran direkt ins kapilläre Blut übertreten kann, kann sich sowohl als Anstieg des indirekten als auch des direkten Bilirubins äußern (für die weitere Differentialdiagnostik wird auf die Lehrbücher der Inneren Medizin hingewiesen).

Ein Anstieg des Serumbilirubins verursacht ab Konzentrationen von ca. 2 mg/dl einen Ikterus, d.h. die Gelbfärbung von Haut und Skleren.

## 5.1.2. Arzneimittelnebenwirkungen

### *Rotes Blutbild*

Um die häufigste Nebenwirkung des Ribavirins, eine milde und typischerweise reversible Hämolyse, frühzeitig zu erkennen, wurden in geringen Abständen Hämoglobin und LDH (Laktat-Dehydrogenase) gemessen. Bei einer Hämolyse wird das Absinken der Hämoglobinkonzentration sowie das Ansteigen des intrazellulären Enzyms LDH, das bei Zelluntergang freigesetzt wird, erwartet. Eine häufige Nebenwirkung des Interferons dagegen ist eine Unterdrückung der Knochenmarksproliferation mit einer Verringerung aller Zellzahlen, die allerdings langsamer und später einsetzt als die Hämolyse durch das Ribavirin.

### *Weißes Blutbild*

In der vorliegenden Studie wurde ausschließlich die Gesamtzahl der Leukozyten, die sowohl für die humorale als auch für die zelluläre Immunantwort zuständig sind, bestimmt. Dadurch, daß hier aber keine Differenzierung nach Art der weißen Blutzellen vorgenommen wurde, sind die laborchemischen Befunde nicht geeignet, anhand der erhobenen Werte den Immunstatus der Patienten zu beurteilen. Allerdings kann anhand der Leukozytenzahl das Ausmaß der zuvor beschriebenen Knochenmarkssuppression durch das Interferon eingeschätzt und im Verlauf beobachtet werden.

### *Thrombozyten*

Die Blutplättchen, deren Hauptfunktion in der Aufrechterhaltung der Hämostase liegt, wurden ebenfalls zu dem Zwecke regelmäßig gemessen, die Knochenmarkssuppression durch das Interferon in ihrem Schweregrad zu beurteilen.

### *Autoantikörperbildung*

Es wurden sowohl Autoantikörper gegen  $\alpha$ -Interferon als auch gegen körpereigene Zellbestandteile wie den Zellkern (ANA) und die Mitochondrien (AMA) sowie Schilddrüsenantikörper (TAK, MAK, TRAK) bestimmt. Zusätzlich wurde die Schilddrüsenfunktion durch Bestimmung der Hormone TSH, T3 und T4 überprüft. TSH wird vom Hypophysenvorderlappen sezerniert und stimuliert die Bildung und Ausschüttung von T3 und T4. Diese werden durch Spaltung des Thyreoglobulins, dem Depotprotein der Schilddrüse, freigesetzt und an Eiweiß (Albumin, Präalbumin und "Thyroxinbindendes Globulin", TBG) gebunden transportiert. Nur T3 ist biologisch aktiv, T4 konvertiert obligat in die T3-Form.

### *Weitere Nebenwirkungen*

Weitere Nebenwirkungen wurden von den durchführenden Hepatologen im Gespräch erfragt und in einer Patientenmappe dokumentiert. Dabei fanden vor allem Kopf-, Muskel- und Gliederschmerzen, Haarausfall und Erschöpfungsgefühl Beachtung. Da diese Parameter auch von der psychosomatischen Seite in Fragebögen und Gesprächen erhoben wurden, können die Befragungen von seiten der Leberspezialisten im weiteren vernachlässigt werden.

## 5.2. Psychologische Parameter: Depressivität

Zur Diagnose depressiver Erkrankungen werden von Roberts, Lewinsohn & Seeley (1991) drei Schritte vorgeschlagen:

1. Erstabschätzung anhand eines Screeninginstruments mit Selbstbeurteilung
2. Anwendung von klinischen Meßinstrumenten mit Betonung auf der Symptomintensität
3. Evaluierung und Einordnung von Ätiologie, Schweregrad und Behandlungsbedarf anhand eines ausführlichen Interviews.

Die Diagnose "Depression" beruht auf einer Vielzahl von Symptomen, die sich in fünf Punkte einteilen lassen, welche in den üblichen internationalen Klassifizierungssystemen DSM-IV und ICD-10 wiederzufinden sind:

Emotionale Symptome (Niedergeschlagenheits-, Trauer-, Angstgefühle etc.)

Motivationale Symptome (Antriebsverlust, Desinteressiertheit, Vermeidung etc.)

Kognitive Symptome (Konzentrationsstörungen, Schuldgefühle, Pessimismus etc.)

Somatische Symptome (Unruhe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust etc.)

Motorische Symptome (Verlangsamung, Monotonie, herabgesetztes Reaktionsvermögen etc.)

Auf einer Auswahl dieser Symptome basieren auch die in dieser Studie verwendeten Meßinstrumente zur Erfassung der Depressivität der Hepatitispatienten. Um eine Einschätzung der Ausprägung der depressiven Symptomatik vornehmen zu können, wurden zwei Fragebögen eingesetzt: die Allgemeine Depressionsskala (ADS) als Screeninginstrument zum Aufdecken auch milder depressiver Symptomatik und das Beck'sche Depressions Inventar (BDI) zur Erfassung schwerwiegenderer depressiver Symptome.

Die Allgemeine Depressionsskala ADS ist die deutsche Version der "Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D)", eines 1977 von Radloff begründeten Selbstbeurteilungsfragebogens mit 20 Items, der vor allem als Screeninginstrument zur Verwendung kommt. Die deutschsprachige Fassung bietet nach psychometrischen Studien eine hochbefriedigende Entsprechung zu dem englischen Äquivalent. Es existiert sowohl eine Fassung mit 20 Items als auch eine Kurzfassung mit 15 Items (zur Anwendung der beiden Versionen siehe "Durchführung").

Dem Patienten werden Fragen vorgelegt, die er mit Abstufungen von 0 ("selten oder überhaupt nicht = weniger als ein Tag") bis 3 ("meistens, die ganze Zeit = fünf und mehr Tage lang") bewerten kann. Dabei ist der Bezugszeitraum die vergangene Woche. Die Fragen sind teilweise so gepolt, daß die höchste Punktzahl auf eine starke depressive Verstimmung hinweist, andere sind gegenläufig gepolt, um das "Durchkreuzen" aufzudecken. Ein derartiges Antwortmuster kann darauf hinweisen, daß der Auseinandersetzung mit den gestellten Fragen nur beschränkt Aufmerksamkeit geschenkt wurde. Durch ein berechenbares sogenanntes "Lügenkriterium" wird diese Situation erfaßt und die Fragebögen, in denen dieses Kriterium erfüllt wird, von der weiteren Bearbeitung ausgeschlossen.

Zur Vergleichsmöglichkeit sollen folgende Zahlenwerte dienen (Hautzinger & Bailer 1993): eine klinisch unauffällige Bevölkerungstichprobe in der ADS-Kurzversion wies einen Mittelwert von 10,72 ( $\pm 8,03$ ), Schmerzpatienten von 13,69 ( $\pm 7,38$ ) und akut depressiv Erkrankte von 29,41 ( $\pm 6,89$ ) auf.

Es werden vier Faktoren erstellt, die weitgehend der ehemaligen Radloff'schen Analyse folgen (Tab.5).



Tab.5: Faktorendefinition zur Allgemeinen Depressionsskala und Zuteilung der Items

Faktor	Items
<b>"Depressiver Affekt"</b>	Sorge, Angst, Traurigkeit, Weinen, Selbstabwertung, Niedergeschlagenheit, Einsamkeit, fehlende Reagibilität
<b>"Somatische Beschwerden, Antriebslosigkeit"</b>	Konzentration, Anstrengung, Antrieb, Schlafprobleme
<b>"Interpersonelle Erfahrungen"</b>	Unfreundlichkeit anderer, Ablehnung durch andere
<b>"Positiver Affekt"</b>	Hoffnung, Zukunft

Das Beck'sche Depressions Inventar (BDI) ist ein Selbstbeurteilungsinstrument, das seit fast 40 Jahren im angloamerikanischen und englischen Sprachraum, seit ca. 30 Jahren auch in Deutschland weite Verbreitung gefunden hat. Es wird zur Beurteilung des Schweregrades depressiver Symptomatik bei klinischen Fragestellungen und zur Messung von Therapieerfolgen, um nur zwei typische Anwendungen zu nennen, genutzt.

Es besteht aus 21 Items, die keiner bestimmten ätiologischen Depressionstheorie verpflichtet sind. Die Befragten haben die Möglichkeit, zwischen vier verschiedenen Aussagen zu wählen, die dem Schweregrad nach geordnet sind, z.B. "Ich bin von mir nicht enttäuscht" – "Ich bin von mir enttäuscht" – "Ich finde mich fürchterlich" – "Ich hasse mich", und mit den Punktwerten 0 bis 3 bewertet werden.

Nahezu alle im ICD-10 bzw. DSM-IV aufgeführten Diagnosekriterien sind im BDI vertreten. Nur die Symptome "Appetitsteigerung", "vermehrtes Schlafbedürfnis" und "Agitiertheit" sind nicht repräsentiert, da ihr Vorkommen einerseits bei gesunden Personen zu häufig ist, andererseits durch Selbstbeurteilung (v.a. bei Agitiertheit) nur unzuverlässig zu erheben sind.

In der Auswertung kann man drei Faktoren (Tab.6) unterscheiden, die jedoch zu wenig Trennungsschärfe aufweisen, um hier differenzierend verwendet zu werden. Daher berechnet man einen Gesamtsummenwert, der sich zwischen 0 und 63 bewegen kann. In Untersuchungen zur Güte des BDI (Hautzinger 1991) wurden mittlere Summenwerte von 23,1 ( $\pm 10,7$ ) für primär als depressiv diagnostizierte, stationär behandelte Patienten erhoben, für eine gesunde Kontrollgruppe 6,45 ( $\pm 5,2$ ) und eine Gruppe von Schmerzpatienten 11,7 ( $\pm 7,6$ ). Ab einem Wert von 18 gilt das Ergebnis des BDI als pathologisch, d.h. als hinweisend auf das Vorliegen einer klinisch relevanten depressiven Störung.

Tab.6: Faktorendefinition zum Beck'schen Depressions Inventar und Zuteilung der Symptome

Faktor	Symptome
<b>"Leistungsbeeinträchtigung"</b>	Arbeitsstörungen, Ermüdbarkeit, soziale Isolierung, Traurigkeit, Entschlußunfähigkeit, Weinen, Unzufriedenheit, Hypochondrie, Reizbarkeit
<b>"negative Haltung gegenüber der eigenen Person und der Zukunft"</b>	Schuldgefühle, Selbstanklagen, Versagensgefühle, Selbsthaß, Pessimismus, Suizidimpulse, Strafwünsche, negatives Körperbild
<b>"körperliche Beschwerden"</b>	Gewichtsverlust, Schlafstörungen, Appetitverlust, Libidoverlust

### 5.3. Statistische Berechnungen

Alle Variablen von Substichproben kleiner  $n = 20$  wurden auf die Annahme der Normalverteilung mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov Tests überprüft. Alle statistischen Berechnungen konnten mit den im folgenden beschriebenen parametrischen Verfahren durchgeführt werden.

Die Verlaufsanalysen über mehrere Zeitpunkte wurden als einfaktorielle Varianzanalysen mit Messwiederholungen (GLM, general linear model) durchgeführt, Verlaufsanalysen über zwei Zeitpunkte mittels des t-Tests für verbundene Stichproben.

Die Gegenüberstellung verschiedener Gruppen erfolgte anhand des t-Tests für unabhängige Stichproben, mittels ein- oder mehrfaktorieller Varianzanalysen bzw. des  $\chi^2$  Tests, je nach Skalierung der Daten.

Analysen zum Zusammenhang von zwei Variablen wurden als Korrelationsanalyse durchgeführt, mit der Angabe des Pearson'schen Korrelationskoeffizienten.

Alle Berechnungen erfolgten mit Hilfe des Programms SPSS 9.0.

## 6. Durchführung, Untersuchungsplan und –design

### 6.1. Biomedizinische Untersuchungen

Alle 66 Patienten nahmen 12 bis 4 Wochen vor Therapiebeginn an einer Voruntersuchung teil. In dieser wurden Blutbild, Gerinnung, Natrium, Kalium, Eisen, Cholinesterase, Glucose, Kreatinin, Harnstoff, Bilirubin, Gesamtprotein, Albumin, GPT, GOT, AP,  $\gamma$ GT, Lipase, LDH,  $\beta$ -HCG im Urin, Schilddrüsenhormone,  $\alpha$ -Fetoprotein, HBV-Antigen, HBV-AK, HCV-AK, HIV-AK, Ferritin, Laktat, Autoantikörper (ANA, AMA, MAK, TAK, TRAK), HCV-RNA, HCV-Genotyp sowie Antikörper gegen Albumin und gegen  $\alpha$ -Interferon bestimmt sowie eine Leberbiopsie durchgeführt. Darauf folgte der Ein- oder Ausschluß der Patienten. Wer in einer früheren  $\alpha$ -IFN-Behandlung Non-Responder (ohne "sustained response") gewesen war, erhielt die Kombinationstherapie. "Naive" Patienten wurden nach Randomisierung entweder der Interferon-Monotherapie oder der Kombinationstherapie mit Ribavirin zugeordnet.

**Therapiearm 1:** 3x3 MU  $\alpha$ -Interferon s.c./Woche (Monotherapie für Nicht-Vorbehandelte)

**Therapiearm 2:** 3x3 MU  $\alpha$ -Interferon s.c./Woche *plus* 1000-1200 mg/d Ribavirin (Kombinationstherapie für Nicht-Vorbehandelte)

**Therapiearm 3:** 3x3 MU  $\alpha$ -Interferon s.c./Woche *plus* 1000-1200 mg/d Ribavirin (Kombinationstherapie für ehemalige Non-Responder)

Die Behandlungsdauer betrug zunächst 12 Wochen. Nach Ablauf dieser Zeit wurde anhand der biochemischen (ALT, AST) und virologischen (HCV-RNA) "Response" darüber entschieden, ob die Therapie fortgeführt werden sollte oder nicht. Für die schon zu diesem Zeitpunkt die Behandlung beendenden Studienteilnehmer begann mit der 13. Woche die Nachbeobachtungszeit. Die Patienten, die weiter behandelt wurden, erhielten ab der 13. Woche kein Ribavirin mehr, sondern eine Monotherapie mit  $\alpha$ -Interferon in unveränderter Dosierung über weitere 9 Monate, bis zu einer maximalen Therapiedauer von einem Jahr. In regelmäßigen Abständen wurden, wie unten dargestellt (Tab.7), relevante Blutwerte kontrolliert.

Tab.7: Biomedizinischer Untersuchungsplan

	t0	t1	t2	t4	t8	t12	t16	t24	t32	t40	t48	t52	n4	n12	n24	n48
<b>BB</b>	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<b>Quick</b>	x			x	x	x		x		x		x	x	x	x	x
<b>Kreatinin</b>	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<b>GOT</b>	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<b>GPT</b>	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<b>AP</b>	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<b><math>\gamma</math>GT</b>	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<b>Lipase</b>	x	x	x	x	x	x	x	x				x				
<b>LDH</b>	x	x	x	x	x	x	x	x				x				
<b>Chemie</b>												x				
<b>TSH+</b>						x						x				
<b>Laktat</b>	x	x	x	x	x	x	x	x				x				
<b>HCV</b>					x	x		x				x	x	x	x	x
<b>IFN-AK</b>						x						x				

t(x): Wochen nach Therapiebeginn

n(x): Wochen nach Beginn der Nachbeobachtungszeit/ Abschluß der Behandlung

## 6.2. Psychometrische Untersuchungen

Zur Erhebung der psychologischen bzw. psychosomatischen Parameter wurden verschiedene Selbstbeurteilungsfragebögen verwendet. Zusätzlich zu der Einholung dieser schriftlichen Daten wurden zu jedem Termin Interviews bzw. Gespräche mit beratendem Charakter durchgeführt und vom Interviewer dokumentiert. Die hier vorgenommene Berechnung und Auswertung der psychosomatischen Parameter stützt sich jedoch allein auf die aus den Fragebögen gewonnenen Daten (Tab.8).

Nicht alle der hier aufgeführten und erhobenen Fragebögen werden in der vorliegenden Auswertung verwendet. Im Ergebnisteil werden ausschließlich die Allgemeine Depressionsskala (ADS) und das Beck'sche Depressions Inventar (BDI) analysiert, um eine Fokussierung auf die zugrundeliegenden Fragestellungen zu erreichen. Die übrigen Daten werden in einer weiteren Untersuchung bearbeitet werden.

Tab.8: Psychosomatischer Untersuchungsplan

	t0	t1	t2	t4	t8	t12	t16	t24	t32	t40	t48	t52
<b>GBB</b>	v	k	k	k	k	v	k	v	k	k	k	v
<b>BSF</b>	v	k	k	k	k	v	k	v	k	k	k	v
<b>BDI</b>	v					v		v				v
<b>STAI</b>	v					v		v				v
<b>LZI</b>	v					v		v				v
<b>SWO</b>	k					k		k				k
<b>ADS</b>	k			k	k	k	k	k				k
<b>ACSA</b>	x			x	x	x	x	x				x
<b>FKV</b>		k										
<b>SOZU</b>			v									
<b>GTS</b>					v							

t(x): Wochen nach Therapiebeginn

GBB	Giessener Beschwerdebogen in Kurz (k)- und Vollversion (v)
BSF	Berliner Stimmungsfragebogen in Kurz (k)- und Vollversion (v)
BDI	Beck'sches Depressions Inventar
STAI	Trait-Angst-Inventar
LZI	Lebenszufriedenheitsindex
SWO	Selbstwirksamkeitserwartung
ADS	Allgemeine Depressionsskala
ACSA	Anamnestic Comparative Self Assessment
FKV	Freiburger Krankheitsverarbeitungsfragebogen
GTS	Giessen-Test, Selbst
SOZU	Soziale Unterstützung

## 7. Patientenkollektiv

In die Studie des hepatologischen Zentrums der Charité Berlin, Campus Virchow, wurden 79 Patienten mit chronischer Hepatitis C eingeschlossen, von denen 66 auch in die Untersuchung der Abteilung für Psychosomatik und Psychotherapeutische Medizin aufgenommen werden konnten. Zunächst mußten zum Einschluß in den somatischen Teil der Interferonstudie bestimmte Kriterien (Tab.9) erfüllt werden. Die Patienten, die nach dieser Vorauswahl auch in die Teilnahme an der psychosomatischen Begleitstudie einwilligten, wurden für diese registriert.

Tab.9: Einschluss- und Ausschlusskriterien der vorliegenden Studie

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> <li>-eine nachgewiesene chronische HCV-Infektion, bisher unbehandelt oder erfolglos mit Interferon vorbehandelt</li> <li>-mindestens 6 Monate Therapiepause seit einer vorangegangenen Behandlung</li> <li>-eine nicht länger als 1 Jahr zurückliegende Leberbiopsie, die histologisch eine chronische Entzündung belegt</li> <li>-Alter zwischen 18 und 70 Jahre</li> <li>-schriftliche Einverständniserklärung</li> <li>-Transaminasenerhöhung (GOT, GPT)</li> <li>-positiver HCV-RNA-Nachweis (PCR)</li> <li>-positiver HCV-Antikörper-Nachweis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-dekompensierte Leberzirrhose</li> <li>-Hepatitis durch ein anderes Agens als das HCV</li> <li>-Autoimmunerkrankungen</li> <li>-Schwangerschaft oder Stillperiode</li> <li>-Leukozytopenie unter 2500/<math>\mu</math>l</li> <li>-Thrombozytopenie unter 70000/<math>\mu</math>l</li> <li>-Hämoglobin unter 11 g/dl</li> <li>-Serumkreatinin über 1,5 mg/dl</li> <li>-Malignome oder andere Grund- oder Begleiterkrankung</li> <li>-Immunschwäche</li> <li>-bekannte Überempfindlichkeit gegen Interferon oder Albumin</li> <li>-ZNS-Erkrankungen, inklusive Depressionen</li> <li>-Schilddrüsenfunktionsstörung</li> <li>-eingeschränkte Geschäftsfähigkeit</li> <li>-Mischinfektionen</li> <li>-Teilnahme an einer anderen Studie in den letzten 3 Monaten</li> <li>-Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel</li> <li>-schwere Systemerkrankungen</li> </ul>

Das in die psychosomatische Studie aufgenommene Patientenkollektiv stellt sich wie folgt dar (Tab.10):

Untersucht wurden 36 Männer (54,5%) und 30 Frauen (45,5%). Der Anteil der Männer im Studienkollektiv ist damit höher als der entsprechende Anteil in der Berliner Bevölkerung, 48,3% (1996). 45 Patienten (68,2%) wurden als "naiv" eingeteilt, d.h. sie hatten noch nie zuvor eine Therapie mit Interferon erhalten. Von diesen 45 Patienten erhielten 23 (12 Männer, 11 Frauen) nur Interferon (Therapiearm 1), insgesamt 22 (10 Männer, 12 Frauen) Interferon und Ribavirin (Therapiearm 2). 21 Patienten (14 Männer, 7 Frauen) waren Non-Responder aus einer vorherigen Interferon-Therapie und erhielten ausnahmslos die Kombinationstherapie (Therapiearm 3).

Tab.10: Geschlechtszugehörigkeit und Zuteilung der Therapieform

<b>Geschlecht</b>	<b>Therapieform</b>	<b>Häufigkeit n</b>	<b>Prozent %</b>
<b>männlich</b>	Arm 1	12	33,3
	Arm 2	10	27,8
	Arm 3	14	38,9
	<b>Gesamt</b>	<b>36</b>	<b>100,0</b>
<b>weiblich</b>	Arm 1	11	36,7
	Arm 2	12	40,0
	Arm 3	7	23,3
	<b>Gesamt</b>	<b>30</b>	<b>100,0</b>

Arm 1: IFN- $\alpha$  Monotherapie

Arm 2: IFN- $\alpha$  + Ribavirin ("naive" Patienten)

Arm 3: IFN- $\alpha$  + Ribavirin (ehemalige Non-Responder)

Das durchschnittliche Alter des Gesamtkollektivs lag bei 46,58 Jahren ( $\pm 10,46$ ). 62,1% der Patienten waren zwischen 40 und 59 Jahre alt (Tab.11).

Tab.11: Altersverteilung der Hepatitispatienten

<b>Altersgruppe</b>	<b>Häufigkeit n</b>	<b>Prozent %</b>
20-29 Jahre	2	3,0
30-39 Jahre	17	25,8
40-49 Jahre	19	28,8
50-59 Jahre	22	33,3
60-69 Jahre	6	9,1
<b>Gesamt</b>	<b>66</b>	<b>100,0</b>

Die große Mehrzahl der Patienten waren als Angestellte/r tätig, nämlich 13 Männer (44,8% der Erwerbstätigen, 36,1% aller Männer) und 20 Frauen (87,0% der Erwerbstätigen, 66,6% aller Frauen), dagegen nur 6 Männer und 2 Frauen als Beamte, 5 Männer und 1 Frau als Arbeiter. 5 Männer, aber keine Frau, waren selbständig. Von den Männern, die nicht erwerbstätig waren, waren 57,1% arbeitslos, bei den nicht erwerbstätigen Frauen machte die Berentung mit 57,1% den größten Anteil aus. Auffällig ist eine insgesamt niedrige Arbeitslosenquote von 8,1%. Nach den Angaben des Statistischen Landesamtes Berlin (telefonische Auskunft) gab es im Jahr 1996 eine durchschnittliche Arbeitslosenquote von 15,3% (16,2% der Männer, 14,3% der Frauen).

Von den Männern waren 10 ledig (27,7%), 21 verheiratet (58,3%) und 4 getrennt. 30 (83,3%) lebten in einer Partnerschaft, 5 alleine. Bei den Frauen waren es nur 2 Ledige (6,6%), 16 Verheiratete (53,3%) und 9 Getrennte oder Geschiedene (30,0%). Eine Frau war verwitwet. Von den weiblichen Patienten lebten 22 in einer Partnerschaft (73,3%), 6 alleine. Ein Mann und zwei Frauen machten zu diesen Fragen keine Angaben.

Von den 35 Männern und 28 Frauen, die die Frage nach ihrem Schulabschluß beantworteten, besaß die Mehrheit die Mittlere Reife (40% der Männer, 64,3% der Frauen), am zweithäufigsten war der Hauptschulabschluß mit 31,4% der Männer, 21,4% der Frauen.

Abitur besaßen 9 Männer (25,7%) und 3 Frauen (10,7%), während zwei Patienten keinen Schulabschluß hatten. Auch die Angaben zur Schulbildung weichen von den Durchschnittszahlen für das Land Berlin ab (Tab.12).

Tab.12: Schulbildung im Land Berlin 1996 und im Hepatitiskollektiv

	Land Berlin n = 3 468 300			Hepatitiskollektiv n = 66		
	Männer %	Frauen %	Gesamt %	Männer %	Frauen %	Gesamt %
<b>Hauptschule</b>	32,9	38,7	36,0	17,7	9,7	27,4
<b>Realschule</b>	18,8	21,6	20,3	22,6	29,0	51,6
<b>Polytechnische Hochschule</b>	15,9	15,2	15,5	-	-	-
<b>Abitur/FHS</b>	32,4	24,4	28,2	12,9	4,8	17,7
<b>Kein Abschluß</b>	-	-	-	1,6	1,6	3,2

Die Erkrankungsdauer lag größtenteils über 5 Jahren: 18 Männer (50%) und 16 Frauen (53,3%) gaben diesen Zeitraum seit Erwerb der Infektion an. Nur 12 Männer und 11 Frauen gaben eine geringere Jahresanzahl an, während 9 Patienten zu diesem Punkt keine Angaben machen konnten.

## 8. Ergebnisse: Biomedizinische Parameter

### 8.1. Biomedizinischer Ausgangsstatus

#### 8.1.1. Leberschädigung

##### *Leberparenchym- und Gallengangsenzyme*

Der Normbereich der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) liegt zwischen 7 und 27 U/l. Der Mittelwert des untersuchten Kollektivs zum Zeitpunkt der Voruntersuchung lag bei 28,5 U/l ( $\pm 13,97$ ). 42,9% der Patienten wiesen pathologisch erhöhte Werte auf, die maximal gemessene Enzymaktivität lag bei 84 U/l.

Der Normbereich der Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) liegt zwischen 1 und 21 U/l. Der Mittelwert der untersuchten Kollektivs zum Zeitpunkt der Voruntersuchung war 62,0 U/l ( $\pm 37,97$ ). 93,8% der Patienten hatten pathologisch erhöhte Enzymwerte. Der maximal gemessene Wert lag bei 187 U/l.

Daraus errechnet sich ein Anteil von 95,2% aller Patienten, deren DeRitis-Quotient vor Therapiebeginn unter 1 lag, was beim Vorliegen von pathologischen Leber- und Gallengangsenzym erhöhungen für einen eher leichten Leberschaden spricht (Herold 1995).

Der Normbereich der  $\gamma$ -Glutamyltransferase ( $\gamma$ GT) liegt unter 15 U/l. 86,2% aller Patienten des Hepatitis-kollektivs befanden sich über diesem Grenzwert. Der Mittelwert war 45,7 U/l ( $\pm 37,06$ ), der maximal gemessene Wert 173 U/l.

##### *Virusnachweis und -typisierung*

Alle Patienten waren zum Zeitpunkt des Screenings HCV-RNA-positiv, wie dies in den Einschlusskriterien gefordert wurde.

Die Typisierung des Virus ergab 34 Patienten mit Genotyp 1b (51,5%), 12 mit 1a (18,2%), 7 mit 3a (10,6%), 4 mit Genotyp 2b (6,1%) und 3 mit nicht näher spezifiziertem Genotyp 1 (4,5%). Die restlichen Patienten verteilten sich einzeln (je 1,5%) auf Mischformen wie 1a/1b, 1b/3a, 2a/2c, 4c/4d und 4e. Von einem Patienten liegen keine Daten zum Virusgenotyp vor.

##### *Leberhistologie*

Die Leberbiopsie wurde 12 - 4 Wochen vor Therapiebeginn durchgeführt und nach vier Kriterien beurteilt und dokumentiert. Von einem Patienten (1,5%) liegen keine Daten zur histologischen Auswertung vor.

- "Zirrhose": 8 Patienten wiesen eine beginnende Zirrhose auf (12,1%), ein Patient eine histologisch manifeste, jedoch klinisch kompensierte Leberzirrhose (1,5%). Bei 55 Patienten wurden keine histologischen Zeichen von Zirrhose gefunden (83,3%).
- "fibrotischer Umbau": dieser wird je nach Schweregrad in die Stadien 0-3 eingeteilt; 7 Patienten hatten Grad 0 (10,6%), 31 Patienten Grad 1 (47,0%), 8 Patienten Grad 2 (12,1%) und 19 Patienten Grad 3 (28,8%).
- "vorliegende Entzündungsaktivität": 42 Patienten (63,6%) wiesen leichte Entzündungszeichen auf, vereinbar mit einer chronisch-persistierenden Hepatitis, 23 Patienten (34,8%) verstärkte Aktivität, vereinbar mit einer chronisch-aktiven Hepatitis.



### *Syntheseparameter*

Der Normbereich des Albumins im Serum liegt zwischen 3,5 und 5,0 g/dl. Nur der Wert eines einzelnen Patienten des untersuchten Kollektivs war erniedrigt, was unter anderem ein Ausdruck einer eventuellen Synthesestörung sein könnte. Der Mittelwert der gesamten Gruppe war 4,68 g/dl, bei einer Standardabweichung von 0,44.

Die Serumcholinesterase-Aktivität ist zwischen 3000 und 8000 U/l normal. Keiner der Patienten erreichte hier einen pathologisch erniedrigten Wert.

Der physiologische Quick-Wert (Prothrombinzeit, Thromboplastinzeit) bewegt sich zwischen 70 und 130%, was im untersuchten Kollektiv bei einem Mittelwert von 107,6% ( $\pm 14,61$ ) auch der Fall war. Nur ein Patient wich mit einem Quick-Wert von 65% geringfügig ab.

Die beiden einzelnen Fälle mit erniedrigtem Albumingehalt bzw. Quickwert stellen Werte zweier verschiedener Patienten dar.

### *Bilirubin*

Der Normbereich des Gesamtbilirubins im Serum liegt unter 1 mg/dl. 82,3% der Patienten befanden sich unter diesem Grenzwert. Es ergab sich ein Mittelwert von 0,86 mg/dl ( $\pm 0,35$ ). Maximal wurde ein Wert von 2,1 mg/dl gemessen.

### *Rotes Blutbild*

Vor Therapiebeginn lag der Hämoglobinwert des Gesamtkollektivs bei 14,64 mg/dl ( $\pm 1,28$ ). Da aber für beide Geschlechter verschiedene Normalwerte gelten, die vom Zentrallabor des Universitätsklinikum Charité vorgelegt wurden, wird dieser Befund differenziert betrachtet.

Für Frauen wird der Normbereich mit 12 und 16 mg/dl angegeben. Der Mittelwert der Frauen des Studienkollektivs lag bei 13,71 mg/dl ( $\pm 1,07$ ). 6,7% der Patientinnen besaßen leicht erniedrigte Hämoglobinkonzentrationen.

Für Männer wird der Normbereich mit 13 bis 18 mg/dl angegeben. Der durchschnittliche Wert der Männer des Studienkollektivs lag vor der Therapie bei 15,44 mg/dl ( $\pm 0,82$ ). Kein Patient wies erniedrigte Hämoglobinkonzentrationen auf.

### *Weißes Blutbild*

Kein Patient des untersuchten Kollektivs wies zum Zeitpunkt der Voruntersuchung eine Erhöhung der weißen Blutkörperchen auf ( $>10800/\mu\text{l}$ ). 10,9% der Patienten hatten allerdings erniedrigte Werte, d.h. unter  $4300/\mu\text{l}$ , zum Zeitpunkt des Therapiebeginns waren es sogar 20%.

### *Thrombozyten*

Der Normbereich für Thrombozyten liegt zwischen 150000 und 350000/ $\mu\text{l}$ . Der Mittelwert des Studienkollektivs vor Therapiebeginn war 211950/ $\mu\text{l}$  ( $\pm 65800$ ). Damit befanden sich 13,8% der Patienten im Bereich unter der unteren Normgrenze.

## 8.2. Therapieverläufe

### 8.2.1. Leberschädigung

#### *Leberparenchym- und Gallengangsenzyme*

Die Werte von  $\gamma$ GT, GOT und GPT sanken innerhalb der ersten drei Therapiemonate deutlich ab (Tab.13, Abb.7). Der Mittelwert erreichte ein Niveau, das unter dem vor Therapiebeginn gemessenen Wert lag. Dabei werden hier absichtlich nur die ersten drei Monate aufgeführt, da in dieser Zeit noch fast alle Patienten an der Untersuchung teilnahmen. Nach drei Monaten (t12) fielen diejenigen Patienten weg, die bis dahin keine Responder (Kriterien siehe 8.3.1.) waren, wodurch sich bei einer Betrachtung der Werte zwischen t12 und dem Therapieende nach einem Jahr (t52) natürlich "falsch" niedrige Werte eines dann fast ausschließlich aus Respondern bestehenden Gesamtkollektivs errechnen lassen.

Tab.13: Leberparenchym- und Gallengangsenzyme im Verlauf

	Therapie-arm	t0 MW (SD)	t4 MW (SD)	t8 MW (SD)	t12 MW (SD)	F	p
<b>GPT</b> <b>U/I</b>	Arm 1	96,2 (121,4)	27,6 (16,8)	46,3 (104,7)	24,7 (21,3)	6,197	0,004
	Arm 2	45,7 (28,3)	19,8 (12,8)	18,0 (10,6)	20,2 (12,2)	7,865	0,001
	Arm 3	65,8 (36,1)	35,7 (30,2)	35,6 (31,8)	34,2 (28,6)	5,166	0,012
	<b>Gesamt</b>	68,7 (77,1)	27,1 (21,1)	32,7 (64,2)	25,8 (21,5)	15,276	<0,001
<b>GOT</b> <b>U/I</b>	Arm 1	38,6 (37,4)	17,4 (8,4)	24,2 (33,6)	16,7 (10,9)	7,892	0,001
	Arm 2	22,9 (10,7)	13,9 (6,1)	13,3 (5,5)	14,9 (7,3)	8,074	0,001
	Arm 3	29,4 (10,7)	19,1 (7,9)	20,4 (10,7)	20,1 (11,1)	10,113	0,001
	<b>Gesamt</b>	30,1 (24,0)	16,6 (7,7)	19,1 (21,0)	17,0 (9,9)	20,654	<0,001
<b><math>\gamma</math>GT</b> <b>U/I</b>	Arm 1	42,5 (28,5)	34,8 (31,7)	31,0 (32,1)	30,1 (35,7)	2,185	0,125
	Arm 2	40,9 (42,0)	29,7 (26,0)	23,7 (17,5)	22,3 (15,8)	4,446	0,016
	Arm 3	58,6 (35,6)	41,3 (26,4)	38,2 (26,8)	36,3 (23,7)	8,348	0,002
	<b>Gesamt</b>	46,6 (36,3)	34,9 (28,1)	30,3 (26,1)	29,0 (26,4)	9,118	<0,001

MW Mittelwert; SD Standardabweichung

Arm 1: IFN- $\alpha$  Monotherapie

Arm 2: IFN- $\alpha$  + Ribavirin ("naive" Patienten)

Arm 3: IFN- $\alpha$  + Ribavirin (ehemalige Non-Responder)

t(x) Anzahl Wochen nach Therapiebeginn

F einfaktorielle Varianzanalyse mit Meßwiederholung

p Signifikanzniveau

Das Absinken der Enzymaktivitäten zeigte signifikante zeitliche Verläufe in den ersten drei Monaten (Tab.13 und Abb.7). Insgesamt fiel die GPT anteilig mehr ab als die GOT. Daraus ergab sich ein größerer mittlerer DeRitis-Quotient nach drei Monaten ( $0,80 \pm 0,30$ ) als vor Therapie ( $0,52 \pm 0,18$ ).

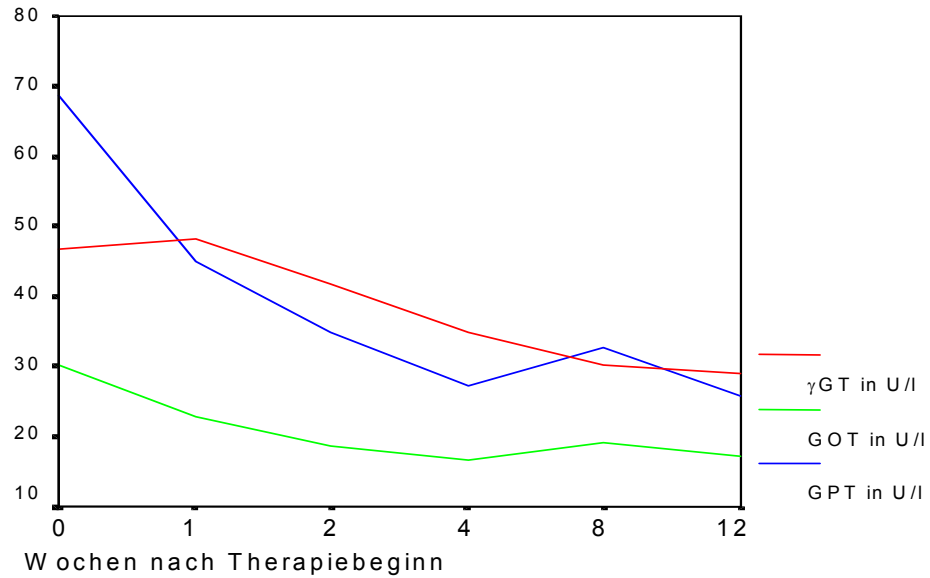


Abb.7: Enzymaktivitätsverläufe von GPT, GOT und  $\gamma$ GT (in U/l) während der ersten 12 Wochen der Therapie

In der nun folgenden Grafik (Abb.8) wird stellvertretend der Enzymaktivitätsverlauf der GPT über ein gesamtes Jahr dargestellt. In diesem Fall wird nach Respondern bzw. Non-Respondern differenziert, da sich sonst verfälschte Gesamtwerte ergeben.

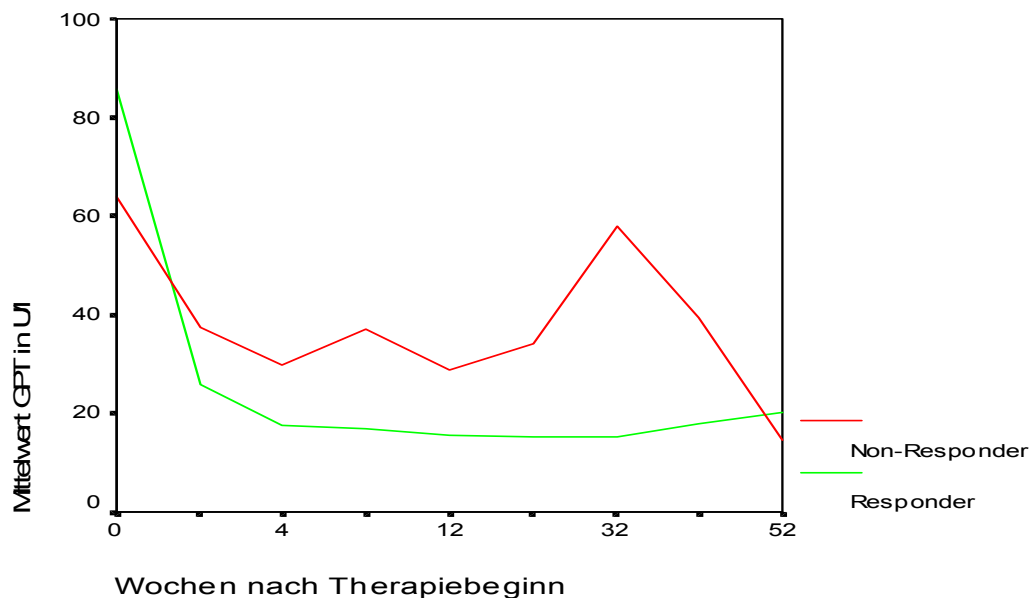


Abb.8: Vergleich der GPT-Verläufe der Responder und der Non-Responder

Bei Betrachtung dieser Darstellung fällt der steile Abfall der GPT-Werte schon während der ersten vier Wochen auf. Es wird ebenfalls deutlich, daß sich schon in diesem Zeitraum die Enzymverläufe der Non-Responder und der Responder zu unterscheiden scheinen. In den ersten 4 Wochen fiel der GPT-Wert der Responder um durchschnittlich 68,14 U/l ( $\pm 61,17$ ), der GPT-Wert der Non-Responder nur um 34,27 U/l ( $\pm 78,84$ ). Zur statistischen Überprüfung

dieser Beobachtung wird eine Variable erstellt, die die Differenz zwischen dem Mittelwert nach vier Wochen und dem Mittelwert am Therapiebeginn abbildet ( $GPT(t_4) \text{ minus } GPT(t_0)$ ). Dieser Differenzwert erweist sich bei Vergleich der Responder mit den Non-Respondern im T-Test für unabhängige Stichproben als nicht signifikant ( $T \ 1,486$ ;  $p \ 0,142$ ). Betrachtet man die individuellen Enzymverläufe, so gibt es nur 9 Patienten, bei denen der GOT-Wert nach vier Wochen noch pathologisch waren. Alle diese 9 Patienten waren Non-Responder. 30 Patienten hatten nach vier Wochen Therapie noch pathologische GPT-Werte, davon waren 27 Patienten Non-Responder.

Natürlich interessiert auch die Differenzierung nach der jeweiligen Therapieform und deren Auswirkung auf die entsprechenden Enzymverläufe (Abb.9). Es stellte sich allerdings heraus, daß sowohl die Enzymverläufe über ein ganzes Jahr als auch die Verläufe über die ersten drei Monate zwischen den drei Gruppen nicht signifikant unterschieden werden können. Zudem ist zu beachten, daß die Ausgangswerte der Patienten in den drei Therapiearmen offensichtlich verschieden waren. Die Gruppe, die nur mit  $\alpha$ -Interferon therapiert wurde, hatte zu Therapiebeginn einen GPT-Mittelwert von  $96,2 \text{ U/l } (\pm 121,4)$ , die Gruppe mit nicht vorbehandelten Patienten, die die Kombinationstherapie erhielten,  $45,7 \text{ U/l } (\pm 36,1)$  und die Gruppe der ehemaligen Non-Responder, die mit der Kombination behandelt wurden, einen GPT-Mittelwert von  $65,8 \text{ U/l } (\pm 28,3)$ . Diese Werte erweisen sich bei Überprüfung durch die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) jedoch als nicht signifikant unterschiedlich.

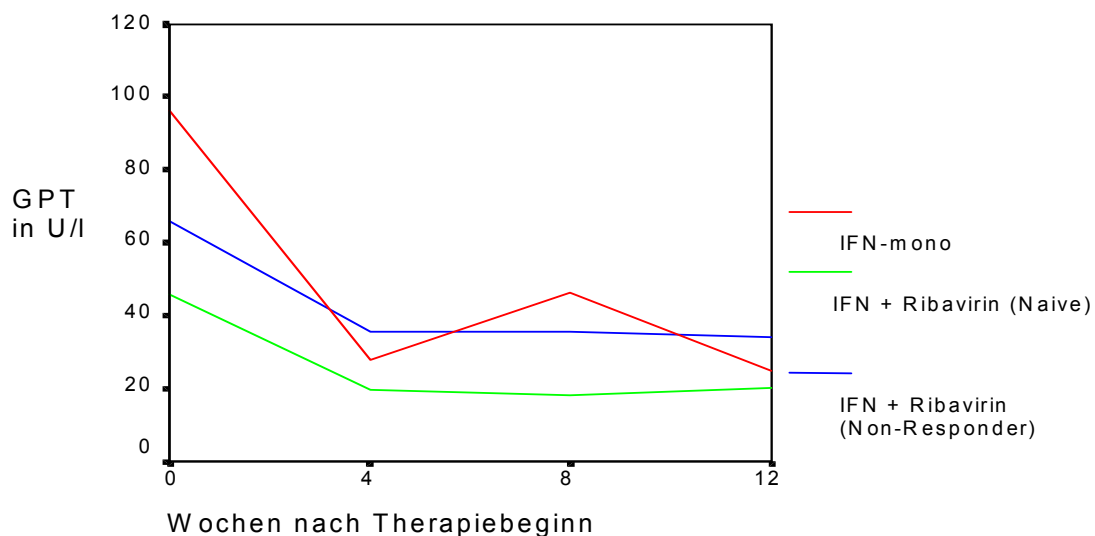


Abb.9: GPT-Aktivitätsverläufe der drei Therapiearme während der ersten drei Monate der Behandlung

## 8.2.2. Arzneimittelnebenwirkungen

### Rotes Blutbild

Wie aus Tabelle 14 zu ersehen ist, sank der Hämoglobinmittelwert innerhalb der ersten drei Monate im Gesamtkollektiv von 14,6 mg/dl auf 12,9 mg/dl. Da aber die Mechanismen dieses Phänomens für die Therapiearme unterschiedlich sein sollten -  $\alpha$ -Interferon verursacht eine Knochenmarkssuppression, Ribavirin eine Hämolyse - werden in der folgenden Grafik (Abb.10) die Kurven für jeden Therapiearm getrennt dargestellt.

Tab.14: Hämoglobinwerte der drei Therapiearme innerhalb der ersten drei Behandlungsmonate

Hämoglobin (mg/dl)	t0 MW (SD)	t4 MW (SD)	t8 MW (SD)	t12 MW (SD)	F	p
Arm 1	14,6 (1,3)	14,3 (1,5)	13,8 (1,3)	13,8 (1,2)	7,079	0,003
Arm 2	14,4 (1,4)	12,3 (1,6)	12,3 (1,4)	11,8 (2,1)	27,027	<0,001
Arm 3	15,0 (1,1)	11,8 (2,1)	12,6 (1,5)	12,5 (1,3)	30,312	<0,001
<b>Gesamt</b>	14,6 (1,3)	12,8 (2,0)	12,9 (1,5)	12,9 (1,3)	34,319	<0,001

MW Mittelwert; SD Standardabweichung

Arm 1: IFN- $\alpha$  Monotherapie

Arm 2: IFN- $\alpha$  + Ribavirin ("naive" Patienten)

Arm 3: IFN- $\alpha$  + Ribavirin (ehemalige Non-Responder)

t(x) Anzahl Wochen nach Therapiebeginn

F einfaktorielle Varianzanalyse mit Meßwiederholung

p Signifikanzniveau

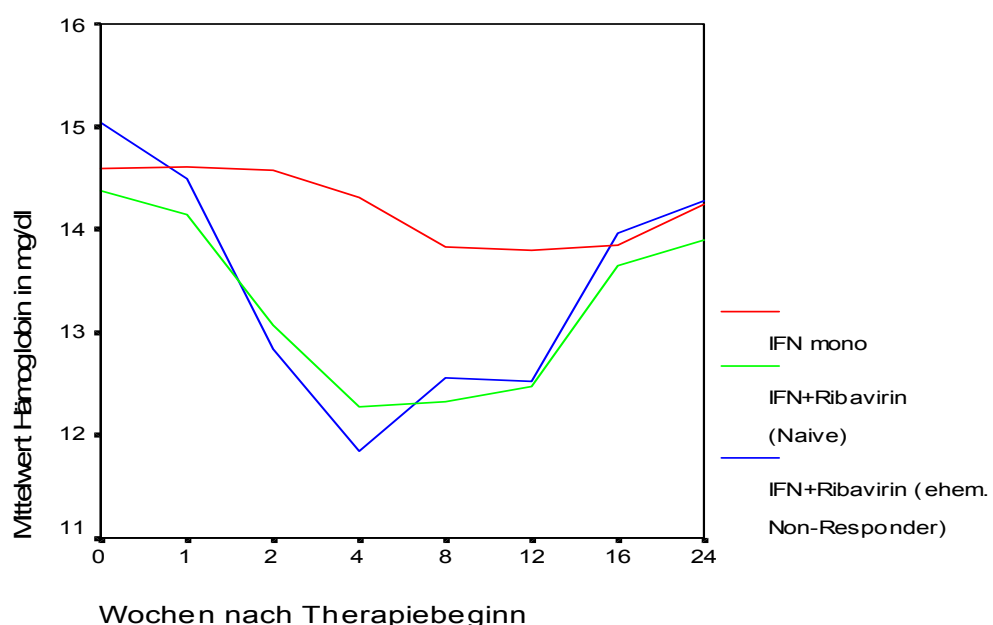


Abb.10: Verlauf der Hämoglobinwerte der drei Therapiearme im Vergleich

Deutlich ist das Abfallen der Hämoglobinwerte über die ersten drei Monate in allen drei Therapiearmen zu sehen. Weiterhin kann man auf der Grafik zwischen dem frühzeitigen Absinken des Hämoglobins durch Hämolyse (bei Kombinationstherapie) und dem langsamen Absinken durch  $\alpha$ -Interferoneinwirkung (Monotherapie) gut unterscheiden.

Bei der Überprüfung dieser unterschiedlichen Verlaufsformen anhand der GLM-Meßwiederholungen zeigt sich eine hohe Signifikanz der Verknüpfung zwischen den Therapiearmen und den entsprechenden Hämoglobinwerten: Wilks-Lambda-Wert 0,418, F-Wert 10,008 und  $p < 0,001$  für den Zeitraum von drei Monaten.

Bei Überprüfung der Reversibilität der Hämolyse durch das Ribavirin kann bestätigt werden, daß nach Absetzen des Medikamentes nach drei Monaten ein rasches Ansteigen der Hämoglobinwerte erfolgte, so daß drei Monate nach Beendigung der Ribavirintherapie wieder annähernd die Ausgangswerte erreicht wurden. Auch in diesem Abschnitt (t12 bis t24) unterschieden sich die Therapiearme erwartungsgemäß signifikant mit einem Wilks-Lambda-Wert von 0,705, F 3,442 und  $p 0,012$ .

### *Weißes Blutbild*

Zum Zeitpunkt des Therapiebeginns fand sich ein Mittelwert der Leukozytenanzahl von 6400/ $\mu$ l ( $\pm 2200$ ). Dies bedeutet, daß 20% aller Patienten unter dem Normbereich lagen. Differenziert man diese Werte nach der Einteilung in Therapiearme, so ergeben sich zunächst wenig unterschiedliche Mittelwerte (Arm 1: 6500/ $\mu$ l; Arm 2: 6800/ $\mu$ l; Arm 3: 5800/ $\mu$ l), aber der Anteil leukopenischer Patienten in den jeweiligen Gruppen war schon vor Behandlungsbeginn deutlich verschieden: in Arm 1 (nur  $\alpha$ -Interferon) waren es 27,3% der Patienten, in Arm 2 ( $\alpha$ -Interferon und Ribavirin für Naive) nur 8,3%, in Arm 3 (Kombination für ehemalige Non-Responder) 26,3%. Dies bleibt für die Beurteilung der Gruppenunterschiede im Verlauf zu berücksichtigen.

Im Verlauf (Tab.15, Abb.11) sollte kein Gruppenunterschied beobachtet werden können, da alle Patienten die gleiche Dosis des knochenmarksupprimierenden  $\alpha$ -Interferons bekamen, von Ribavirin aber keine solchen Effekte bekannt sind.

Tab.15: Verlauf der Leukozytenwerte der drei Therapiearme im Vergleich

<b>Leukozyten (/nl)</b>	<b>t0 MW (SD)</b>	<b>t4 MW (SD)</b>	<b>t8 MW (SD)</b>	<b>t12 MW (SD)</b>	<b>F</b>	<b>p</b>
<b>Arm 1</b>	6,5 (2,4)	4,9 (2,1)	4,8 (1,7)	4,7 (2,5)	13,859	<0,001
<b>Arm 2</b>	6,8 (2,0)	4,2 (1,4)	4,7 (1,6)	4,1 (1,5)	15,845	<0,001
<b>Arm 3</b>	5,8 (2,0)	4,0 (1,2)	3,6 (0,9)	3,5 (0,8)	11,338	<0,001
<b>Gesamt</b>	6,4 (2,2)	4,4 (1,6)	4,4 (1,5)	4,1 (1,8)	37,667	<0,001

MW Mittelwert; SD: Standardabweichung

Arm 1: IFN- $\alpha$  Monotherapie

Arm 2: IFN- $\alpha$  + Ribavirin ("naive" Patienten)

Arm 3: IFN- $\alpha$  + Ribavirin (ehemalige Non-Responder)

t(x) Anzahl Wochen nach Therapiebeginn

F einfaktorielle Varianzanalyse mit Meßwiederholung

p Signifikanzniveau

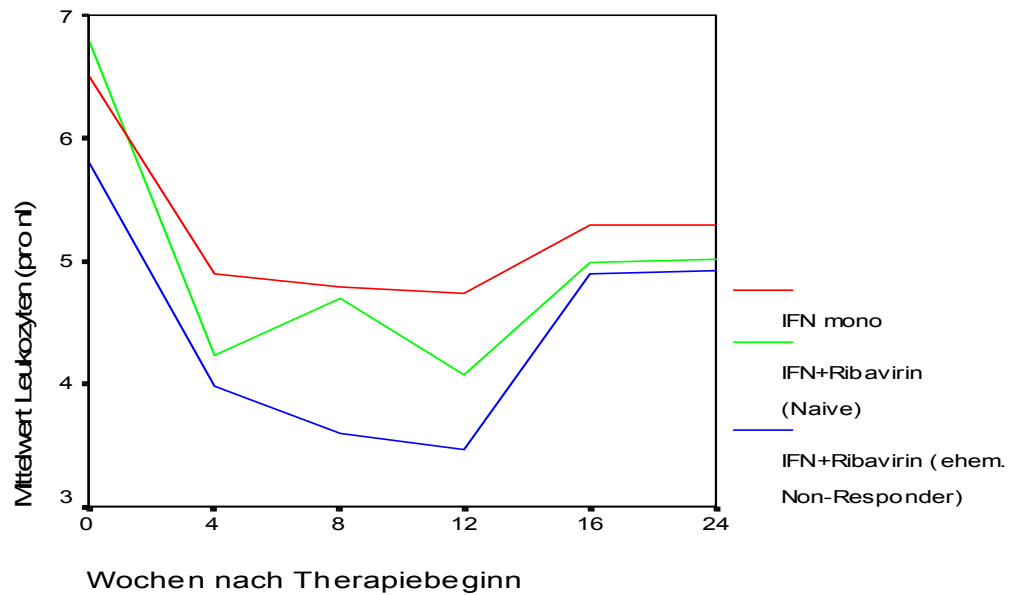


Abb.11: Verlauf der Leukozytenwerte der drei Therapiearme im Vergleich

Wie erwartet, unterschieden sich die Leukozytenverläufe der drei Therapiearme im angegebenen Zeitraum nach der Testung anhand der GLM-Meßwiederholungen nicht signifikant (Wilks-Lambda-Wert 0,883, F 1,181, p 0,322). Allerdings kann man grafisch einen stärkeren Leukozytenabfall bei den Therapiearmen mit Kombinationstherapie erkennen als bei der Gruppe mit der  $\alpha$ -Interferon-Monotherapie. Nach Absetzen von Ribavirin zeigte sich zumindest auf der grafischen Darstellung ein erneutes Ansteigen der Leukozytenzahlen.

### *Thrombozyten*

Ähnlich wie bei der Betrachtung der Leukozytenzahlen kann erwartet werden, daß die Thrombozytenzahlen in allen drei Therapiearmen gleich stark abfielen, da dies auf den knochenmarksupprimierenden Effekt des  $\alpha$ -Interferons zurückzuführen sein dürfte. Von Ribavirin sind keine ähnlichen Nebenwirkungen bekannt.

Nach Prüfung des zeitlichen Verlaufs der Thrombozytenwerte allerdings stellte sich heraus, daß die Therapiearme sich mit einem Wilks-Lambda-Wert von 0,667 (F 4,038; p 0,001) signifikant voneinander unterschieden (Tab.16, Abb.12).

Tab.16: Thrombozytenverläufe der drei Therapiearme im Vergleich

Thrombozyten (/nl)	t0 MW (SD)	t4 MW (SD)	t8 MW (SD)	t12 MW (SD)	F	p
<b>Arm 1</b>	222,1 (54,4)	167,6 (48,6)	157,2 (39,9)	163,5 (50,4)	25,123	0,000
<b>Arm 2</b>	230,1 (71,9)	218,3 (83,5)	209,0 (74,7)	193,9 (57,2)	3,460	0,038
<b>Arm 3</b>	177,3 (59,1)	182,0 (77,5)	163,8 (60,6)	148,5 (47,3)	4,830	0,015
<b>Gesamt</b>	211,9 (65,8)	190,5 (74,0)	178,5 (64,3)	170,0 (54,7)	16,906	0,000

MW Mittelwert, SD Standardabweichung

Arm 1: IFN- $\alpha$  Monotherapie

Arm 2: IFN- $\alpha$  + Ribavirin ("naive" Patienten)

Arm 3: IFN- $\alpha$  + Ribavirin (ehemalige Non-Responder)

t(x) Anzahl Wochen nach Therapiebeginn

F einfaktorielle Varianzanalyse mit Meßwiederholung

p Signifikanzniveau

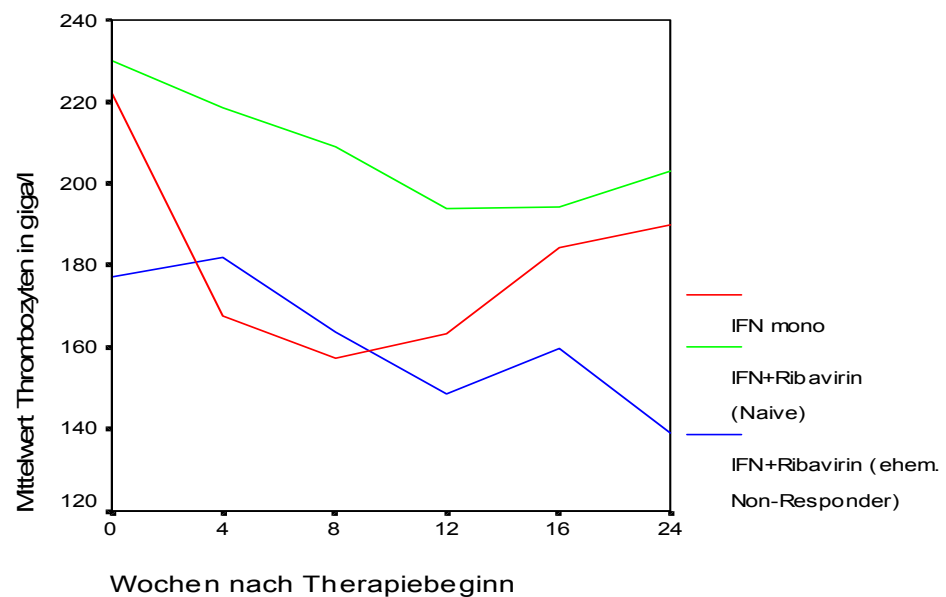


Abb.12: Thrombozytenverläufe der drei Therapiearme im Vergleich

In diesem Falle ließ sich kaum ein Effekt feststellen, nachdem das Ribavirin abgesetzt worden war. Es scheint, als zeigten die Patienten, die  $\alpha$ -Interferon in Monotherapie erhielten, den stärksten Niedergang der Thrombozytenzahlen, während erstaunlicherweise die Werte der Patienten des Therapiearmes 3 (Kombination für ehemalige Non-Responder) sogar nach 6 Monaten noch eine eher fallende Tendenz aufwiesen.



### 8.3. Behandlungsergebnisse

#### 8.3.1. Response

Die Einteilungskriterien, anhand derer der Therapieerfolg beurteilt wurde, beziehen sich auf die "virological response", d.h. die Nachweisbarkeit von HCV-RNA im peripheren Blut, und die "biochemical response", d.h. die Entwicklung der Transaminasenwerte im Therapieverlauf.

Die Unterteilung erfolgte in zwei Gruppen:

**"Response"**: Patienten, die nach einem Jahr Behandlung mit  $\alpha$ -Interferon mit oder ohne Ribavirin und bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit virusnegativ waren und normale Enzymwerte aufwiesen. Dieser Status wurde als "sustained response" bezeichnet.

**"Non-Response"**: Patienten, die am Ende der Beobachtungszeit viruspositiv waren und/oder pathologische Enzymwerte aufwiesen. Diese Gruppe wurde in folgende Gruppen differenziert:

- "complete responder": Patienten, deren Enzymwerte zunächst in den Normbereich absanken, die aber während der Therapie nach Virusnegativität wieder viruspositiv wurden
- "partial responder": Patienten, deren Enzymwerte in den Normbereich absanken, die jedoch zu keiner Zeit virusnegativ wurden
- "non-responder": Patienten, deren Enzymwerte zu keiner Zeit den Normbereich erreichten und die auch nicht virusnegativ wurden
- "break-through": Patienten, die zwischenzeitlich normale Enzymwerte hatten und virusnegativ waren, die aber während der Nachbeobachtung wieder viruspositiv wurden
- "drop-out": Patienten, die ihre Behandlung aus irgendeinem Grunde abbrechen mußten.

Eine "sustained response" zeigten 14 Patienten von 66 (21,2%), darunter waren 8 Männer und 6 Frauen. Die 52 Patienten, die als "Non-Response"-Gruppe definiert wurden (78,8%), teilten sich auf in "complete responder" (8/52, 15,4%), "partial responder" (6/52, 11,5%), "non-responder" (24/52, 46,2%), "break-through" (10/52, 19,2%) und "drop-out" (4/52, 7,7%).

Differenziert nach den drei Therapiearmen war die Responderrate für die  $\alpha$ -Interferon-Monotherapie 26,1%, für die "naiven" Patienten mit Kombinationstherapie 20,8% und für die ehemaligen Non-Responder auf Interferon-Monotherapie, die nun die Kombinationstherapie erhielten, 15,8% (Tab.17). Die Unterschiede zwischen den drei Therapiearmen sind allerdings mit einem  $\chi^2$  von 0,807 und p 0,668 statistisch nicht signifikant.

Tab.17: Behandlungsergebnisse der drei Therapiearme im Vergleich

	<b>Arm 1</b>	<b>Arm 2</b>	<b>Arm 3</b>	<b>Gesamt</b>
	<b>n</b>	<b>n</b>	<b>n</b>	<b>n</b>
<b>Non-Response</b>	<b>17</b>	<b>19</b>	<b>16</b>	<b>52</b>
complete responder	5	2	1	8
partial responder	3	2	1	6
non-responder	5	8	11	24
break-through	2	6	2	10
drop-out	2	1	1	4
<b>Response</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>14</b>
sustained responder	6	5	3	14

Arm 1: IFN- $\alpha$  Monotherapie

Arm 2: IFN- $\alpha$  + Ribavirin ("naive" Patienten)

Arm 3: IFN- $\alpha$  + Ribavirin (ehemalige Non-Responder)

### 8.3.2. Einfluß somatischer Parameter auf die Behandlungsergebnisse

#### *Geschlecht und Alter als Einflußgrößen*

Von den 14 Patienten, die "sustained response" zeigten, sind 8 Männer und 6 Frauen. Die Gruppe der 52 Non-Responder läßt sich in 28 Männer und 24 Frauen unterteilen. Nach Testung dieser Verteilung mit dem Chi-Quadrat-Test ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Das Durchschnittsalter der Responder lag bei 40,29 Jahren ( $\pm 9,60$ ), das der Non-Responder bei 48,27 Jahren ( $\pm 10,11$ ). Nach Vergleich dieser Mittelwerte mit dem T-Test für unabhängige Stichproben ergab sich eine signifikante Differenz zwischen beiden Gruppen mit einem T-Wert von 2,588 (p 0,012). Dies bestätigt die Ergebnisse anderer Studien, in denen ein Alter unter 40 Jahren als positiver Prädiktor für Therapieerfolg beschrieben wurde.

#### *Virustypisierung als Einflußgröße*

Schon aus vorangegangenen Studien ist bekannt, daß der Genotyp 1b ein negativer Prädiktor für den Therapieerfolg ist. In der vorliegenden Untersuchung wurden 34 Patienten (51,5%) mit diesem Genotyp behandelt. Die Responderrate unter diesen Patienten war nur 2,9% (1 Patient von 34). Die Verteilung dieser 34 Patienten auf die drei verschiedenen Therapieregimen war gleichmäßig (10/12/12). Dies bestätigt die relativ hohe Resistenz des Genotyp 1b gegen die antivirale Therapie.

Die Responderrate der 12 Patienten mit Genotyp 1a lag bei 25%, die Verteilung auf die Therapiegruppen war unregelmäßig (3/7/2), wobei im Therapiearm 2 (Kombinationstherapie für "naive" Patienten) nur 1 Patient von 7 (14,3%) zu den Respondern gehörte.

Die in der vorliegenden Studie drittgrößte Patientengruppe mit dem Genotyp 3a (7 Patienten) hatte eine Responderrate von 71,4%, mit unregelmäßiger Verteilung auf die Therapiearme (4/2/1).

Alle weiteren Genotypen waren in zu kleiner Anzahl vertreten, als daß die statistische Berechnung ihrer prädiktiven Aussagefähigkeit sinnvoll erschiene.

Die Überprüfung des Zusammenhangs zwischen der Responderrate und dem vorliegenden Genotyp mit dem Chi-Quadrat-Test ergab eine Signifikanz von  $p < 0,001$  mit einem  $\chi^2$ -Wert von 34,19. Damit wird bestätigt, daß die Virustypisierung vor Therapiebeginn eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolges machen kann. Der Genotyp 1b scheint eine relativ resistente Virusform darzustellen, während der Genotyp 3a relativ gut therapierbar zu sein scheint.

#### *Leberenzyme und Leberhistologie als Einflußgrößen*

Bei der Überprüfung der Frage, ob eine bestimmte Ausgangskonstellation von histologischen oder biochemischen Befunden als Ausdruck für den Grad der Leberschädigung den Therapieerfolg beeinflusst, mußte entgegen der Erwartungen festgestellt werden, daß sich keine signifikanten Zusammenhänge ergaben. Dies bedeutet, daß in der vorliegenden Studie auch die Patienten, die schon initial stärkere Leberschäden aufwiesen, keine schlechteren Therapieergebnisse hatten als die Patienten, deren Krankheit weniger aktiv bzw. weniger weit fortgeschritten war.

#### 8.4. Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

- Die zu Therapiebeginn bei 42,9% (GOT) bzw. 93,8% (GPT) der Patienten pathologisch erhöhten Transaminasenwerte nahmen durchschnittlich um 11,0 U/l (GOT, SD 12,39) bzw. 35,5 U/l (GPT, SD 42,8) innerhalb der ersten 12 Wochen der Therapie ab.
- Die Transaminasenverläufe von Respondern und Non-Respondern unterschieden sich grafisch schon nach den ersten vier Wochen, wobei dieser Effekt statistisch nicht signifikant wurde.
- Im Durchschnitt sank bei allen Patienten der Hämoglobingehalt des Blutes. Dieser Effekt läßt sich zum einen Teil auf eine Hämolyse, die durch das Ribavirin verursacht wird, zurückführen, zum anderen Teil auf eine Knochenmarksuppression durch das  $\alpha$ -Interferon.
- Insgesamt hatten 14 Patienten (21,2%) für die Dauer der gesamten Studie einen negativen Virusnachweis und normale Transaminasenwerte ("sustained responder"). Die Responderrate der  $\alpha$ -Interferon-Monotherapie lag mit 26,1% über der der Kombinationstherapie der "naiven" Patienten mit 20,8%. Ehemalige Non-Responder, die die Kombinationstherapie erhielten, erreichten zu 15,8% eine "sustained response".
- Der Virusgenotyp 1b scheint resistenter gegen die antivirale Therapie zu sein als die übrigen im untersuchten Kollektiv vorgefundenen Genotypen.
- Das Durchschnittsalter der Patienten mit „sustained response“ lag mit ca. 40 Jahren deutlich unter dem der Non-Responder (ca. 48 Jahre). Das Alter wurde damit als Prädiktor für den Behandlungserfolg bestätigt.
- Es konnten keine histologischen oder biochemischen Prädiktoren eines Behandlungserfolgs identifiziert werden.

## 9. Ergebnisse: Psychologische Parameter

### 9.1. Ausgangsstatus Depressivität

In der Begründung der ersten Hypothese wurde dargelegt, warum in dem hier betrachteten Studienkollektiv eine gegenüber dem Durchschnitt der gesunden Normalbevölkerung erhöhte Depressivität erwartet wurde. Schon seit Jahrhunderten ist die Depressivität von "Leberpatienten" quasi legendär, ist aber bisher kaum statistisch überprüft worden.

Zur Messung der Depressivität wurden zwei Selbstbeurteilungsinstrumente verwendet: die Allgemeine Depressionsskala (ADS) und das Beck'sche Depressionsinventar (BDI).

#### *Ergebnisse anhand der ADS*

Nach Hautzinger und Bailer (1993) werden von einigen Befragten stereotyp die Antworten "selten oder überhaupt nicht" angegeben. Um diese Personen auffindig machen zu können, sind in der ADS-K (Kurzfassung mit 15 Items) zwei Fragen negativ gepolt. Dadurch würde zum Beispiel eine Person, die nur die erste Spalte "durchkreuzen" würde, auf einen Summenwert von 6 kommen. Um diese Befragten, deren Glaubwürdigkeit bezweifelt werden muß, aus den weiteren Berechnungen auszuschließen, geben die Autoren ein "Lügenkriterium" vor, welches folgendermaßen errechnet wird:

$$\sum \text{positiv gepolte Items} \text{ minus } 6,5 \times \sum \text{negativ gepolte Items}$$

Die Personen, deren "Lügenkriterium" unter –24 Punkten liegt, werden im weiteren von den Untersuchungen ausgeschlossen. Dabei wurden in der vorliegenden Studie diese Patienten nicht insgesamt ausgeschlossen, sondern es wird nur derjenige Fragebogen nicht verwendet, in dem das Lügenkriterium erfüllt wurde. Nach Hautzinger und Bailer liegt der so abgetrennte Wertebereich der Eichstichprobe bei 5%. In unserer Studie belief sich dieser Anteil (vor Therapiebeginn) auf 6,6%.

Vor Therapiebeginn errechnete sich ein mittlerer ADS-Summenwert von 10,61 ( $\pm 8,31$ ; Tab.22). Differenziert man die Ergebnisse nach dem Geschlecht, so ergab sich für die Frauen ein unwesentlich höherer Wert ( $10,86 \pm 8,51$ ) als für die Männer ( $10,39 \pm 8,26$ ). Diese Zahlen stimmen gut mit den Werten überein, die die Testautoren für ein Kollektiv von 1205 gesunden Vergleichspersonen erhoben. Sie gaben einen Gesamtmittelwert von  $10,72 (\pm 8,03)$  an. Frauen erreichten dabei einen Mittelwert von  $11,69 (\pm 8,81)$ , Männer einen Mittelwert von  $9,87 (\pm 7,17)$ .

Der von den Testautoren definierte kritische Wert, ab welchem man die Personen, die mit dem ADS untersucht wurden, als "depressiv auffällig" bezeichnet, liegt bei  $> 17$  Punkten. In der Untersuchung der ADS-Autoren wurden dadurch 19,3% der Eichstichprobe identifiziert, davon 14,3% der befragten Männer, 24,7% der Frauen. In unserer Studie belief sich der Anteil der "Depressiven" nach diesem Kriterium auf 18,6%, aufgeschlüsselt nach Geschlecht waren dies 16,1% der Männer, 21,4% der Frauen.

### Ergebnisse anhand des BDI

Bei Auswertung des Beck'schen Depressions Inventars als "härterem" Depressivitätskriterium wird nach Hautzinger (1991) einem Summenwert  $> 17$  klinische Relevanz zugeschrieben. Er erhob Daten von depressiven Psychiatriepatienten, Schmerzpatienten und gesunden Kontrollpersonen und errechnete Mittelwerte von 23,1 ( $\pm 10,7$ ), 11,7 ( $\pm 7,6$ ) und 6,45 ( $\pm 5,2$ ), respektive. Die Frauen im Psychiatriekollektiv erreichten mit 23,1 ( $\pm 10,6$ ) einen geringfügig höheren Summenwert als die Männer mit 23,0 ( $\pm 11,1$ ).

In dem hier untersuchten Kollektiv chronisch Hepatitiskranker war der mittlere BDI-Summenwert vor Therapiebeginn 7,62 ( $\pm 6,7$ ). Im Mittelwertvergleich dieses Ergebnisses mit den Daten Hautzingers für die gesunde Normalbevölkerung errechnete sich ein nicht signifikanter T-Wert von 1,208. Im Hepatitiskollektiv waren Frauen mit einem Summenwert von 8,10 ( $\pm 6,3$ ) depressiver als Männer mit 7,22 ( $\pm 7,1$ ). Insgesamt 10,8% der Patienten erreichten das Depressionskriterium von  $> 17$  Punkten. Aufgeteilt nach Geschlecht waren dies 8,3% der Männer und 13,8% der Frauen.

Entsprechend diesen Ergebnissen konnte die Hypothese 1a nicht bestätigt werden, nach der die Patienten im Hepatitiskollektiv depressiver seien als Vergleichsstichproben der gesunden Normalbevölkerung. Stattdessen spiegelt das hier mit der Allgemeinen Depressions Skala (ADS) und dem Beck'schen Depressions Inventar untersuchte Kollektiv fast exakt die von den Testautoren vorgegebenen Werte für die gesunde Vergleichsgruppe wider (Tab.18).

Tab.18: Vergleich der Mittelwerte gesunder Kontrollpersonen mit den entsprechenden Werten des Hepatitiskollektivs

	<b>Hepatitis C</b> n=66 MW (SD)	<b>Gesunde *</b> n=1205 (ADS) / 860 (BDI) MW (SD)	t	p
ADS	10,61 (8,31)	10,72 (8,03)	0,107	$>0,200$
BDI	7,62 (6,7)	6,45 (5,2)	1,208	$>0,200$

\* Angaben entnommen den jeweiligen Testhandbüchern

MW Mittelwert, SD Standardabweichung

T t-test für unverbundene Stichproben

p Signifikanzniveau

Zur Überprüfung der Hypothese 2a sollen im folgenden zwei Gruppen unterschieden werden, die wie nachstehend erläutert definiert werden:

**Gruppe 1:** Patienten, die weder in BDI noch ADS vor Therapiebeginn eine Punktzahl erreichten, die über dem kritischen Wert von 17 liegt ("**nicht depressiv**")

**Gruppe 2:** Patienten, die entweder in BDI oder ADS oder in beiden Meßinstrumenten vor Therapiebeginn eine Punktzahl erreichten, die über dem kritischen Wert von 17 liegt ("**depressiv**")

Von 58 Patienten, deren Daten zum Zeitpunkt t0 in die Auswertung eingeschlossen werden konnten (siehe Lügenkriterium), wurden demzufolge 46 Patienten als "nicht depressiv", 12 Patienten als "depressiv" eingestuft. Diese 12 depressiven Patienten teilten sich auf in 6 Patienten, die in beiden Instrumenten den kritischen Wert erreichten, 5 Patienten, die nur in der ADS als depressiv auffielen, und einen Patienten, der nur laut BDI als depressiv eingestuft wurde (Tab.19). Dies bestätigt die Rolle des BDI als "härterem" Meßinstrument.

Tab.19: Verteilung der Hepatitispatienten auf die "depressive" und "nicht-depressive" Gruppe

	BDI $\leq$ 17 "nicht depressiv" n=51	BDI $>$ 17 "depressiv" n=7
ADS $\leq$ 17 "nicht depressiv" n=47	46	1
ADS $>$ 17 "depressiv" n=11	5	6

Zur Veranschaulichung wurden die beiden Gruppen auch anhand der Mittelwerte der Depressivitätsfragebögen ADS und BDI vor Therapiebeginn einander gegenübergestellt (Tab.20).

Tab.20: Vergleich der Summenwerte in ADS und BDI der oben gebildeten Patientengruppen vor Therapie

	Gruppe 1 "nicht depressiv" n=46 MW (SD)	Gruppe 2 "depressiv" n=12 MW (SD)	T	p
ADS	7,41 (5,22)	22,92 (6,67)	8,645	<0,001
BDI	5,02 (3,81)	18,5 (5,85)	9,698	<0,001

MW Mittelwert, SD Standardabweichung  
T t-test für unverbundene Stichproben  
p Signifikanzniveau

Damit wurde die Hypothese 1b bestätigt, nach der es zwei Gruppen von Patienten geben sollte, die sich vor Behandlungsbeginn anhand ihrer Depressivität unterscheiden lassen würden.

Um dem Argument zu begegnen, somatische Parameter könnten dazu beitragen, daß sich die beiden Depressivitätsgruppen schon zu Beginn der Therapie unterscheiden, wurden sämtliche in Kapitel 8.1 dargestellten Parameter dahingehend überprüft, ob sie sich zwischen den beiden Gruppen unterschieden. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede.

## *Depressivität und soziodemografische Faktoren*

Die Zusammenhänge zwischen soziodemografischen Faktoren und der Depressivität zu Therapiebeginn wurden unter Verwendung der Gruppeneinteilung in "depressiv" und "nicht depressiv" (Tab.19, Tab.20) analysiert.

Es wurden höhere Werte für Depressivität bei denjenigen Patienten errechnet, die keine Erwerbstätigkeit hatten (Tab.21). Nach dem Chi-Quadrat-Test ist dieser Zusammenhang hoch signifikant. Alle weiteren Analysen ergaben keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Depressivität und soziodemografischen Daten.

Tab.21: Depressivität und Erwerbstätigkeit

	Gruppe 1 "nicht depressiv" n=43	Gruppe 2 "depressiv" n=11
keine Erwerbs- tätigkeit n=15	8	7
Erwerbstätigkeit n=39	35	4

Chi-Quadrat-Test:  $\chi^2$  8,854, p 0,006

Demnach war die Prävalenz von Depressivität unter den Patienten, die nicht erwerbstätig waren, 47% und unter den Patienten, die erwerbstätig waren, 10%. Andersherum betrachtet waren 64% der Patienten, die als "depressiv" eingestuft wurden, ohne Erwerb. Diese Zusammenhänge waren statistisch unabhängig von Alter, Geschlecht oder anderen soziodemografischen Faktoren.

## 9.2. Therapieverlauf: Depressivität

Im Verlauf der Therapie stiegen die Durchschnittswerte für die Depressivität sowohl nach der ADS als auch nach dem BDI im Gesamtkollektiv deutlich an (Abb.13).

Dies wurde anhand des GLM (general linear model) mit Meßwiederholungen bestätigt, bei denen der ADS-Verlauf über 3 Monate einen Wilks-Lambda-Wert von 0,488 erreichte (F 12,224, p <0,001) und der BDI-Verlauf 0,761 (F 19,144, p <0,001).

Im Gesamtdurchschnitt stieg die Depressivität innerhalb der ersten drei Monate um 5,15 ( $\pm 8,94$ ) Punkte auf der ADS und um 3,85 ( $\pm 6,94$ ) Punkte im BDI an.



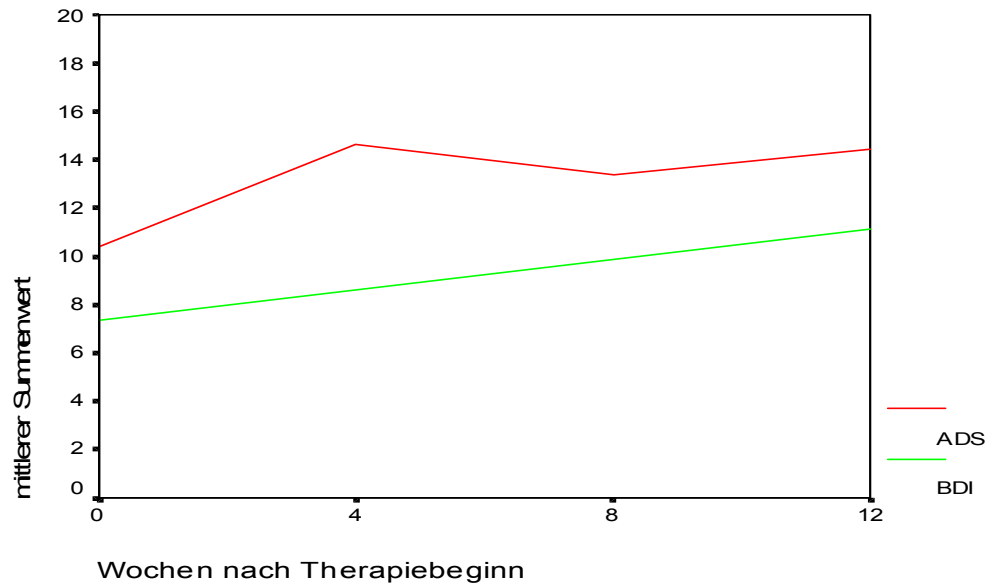


Abb.13: Depressivitätsentwicklung in ADS und BDI unter den ersten 12 Behandlungswochen

Damit wurde die Hypothese 2a bestätigt, in der behauptet wurde, daß die Patienten des Hepatitis Kollektivs während der Therapie mit Interferon und/ oder Ribavirin im Durchschnitt depressiver werden würden (Tab.22a und b).

Zur Überprüfung der Hypothese 2b soll nun die Depressivitätsentwicklung der "Depressivitätsgruppen", die in Kapitel 9.1.3. definiert wurden, gesondert betrachtet und verglichen werden. Dabei bietet sich folgendes Bild (Tab.21a und b, Abb.14):

Tab.22a und b: Verlauf der Depressivität während der ersten drei Behandlungsmonate anhand ADS und BDI und Vergleich der beiden Depressivitätsgruppen

		t0 MW (SD)	t4 MW (SD)	t8 MW (SD)	t12 MW (SD)	F	p
ADS	Gruppe 1 "nicht depressiv" n=46	7,41 (5,22)	13,20 (8,02)	13,59 (8,25)	13,52 (9,80)	11,521	0,000
	Gruppe 2 "depressiv" n=12	22,92 (6,67)	24,30 (8,82)	20,63 (7,01)	24,80 (5,09)	1,489	0,376
	Gesamt n=58	10,61 (8,31)	15,39 (9,22)	14,00 (8,41)	14,90 (10,0)	12,224	0,000
BDI	Gruppe 1 "nicht depressiv" n=46	5,02 (3,81)	-	-	9,16 (8,39)	3,638	0,001
	Gruppe 2 "depressiv" n=12	18,50 (5,85)	-	-	21,60 (8,00)	1,652	0,133
	Gesamt n=58	7,62 (6,70)	-	-	11,02 (9,19)	4,375	0,000

MD Mittelwert, SD Standardabweichung  
F einfaktorielle Varianzanalyse mit Meßwiederholung  
p Signifikanzniveau  
T t-test für verbundene Stichproben  
t(x) Wochen nach Behandlungsbeginn

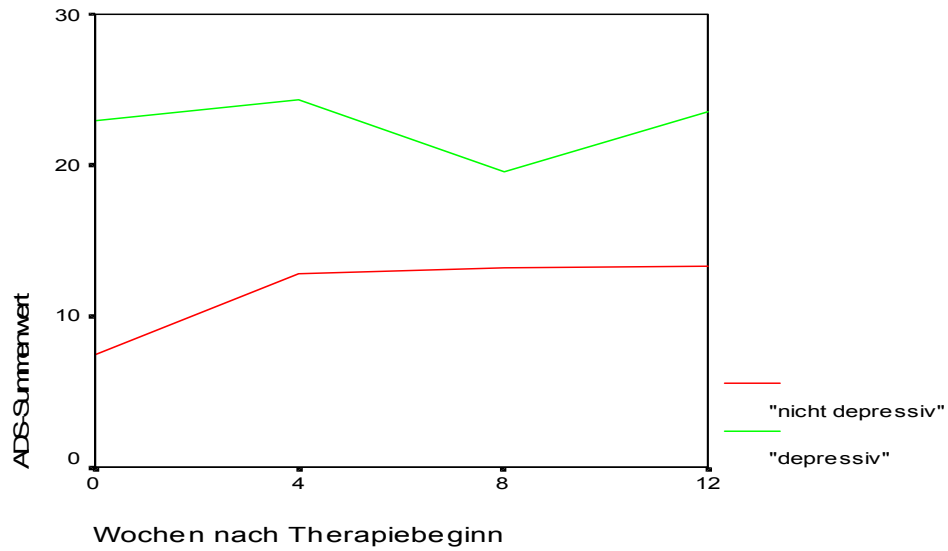


Abb.14a: Grafische Darstellung der Depressivitätsentwicklung der beiden Depressivitätsgruppen im Vergleich (ADS)

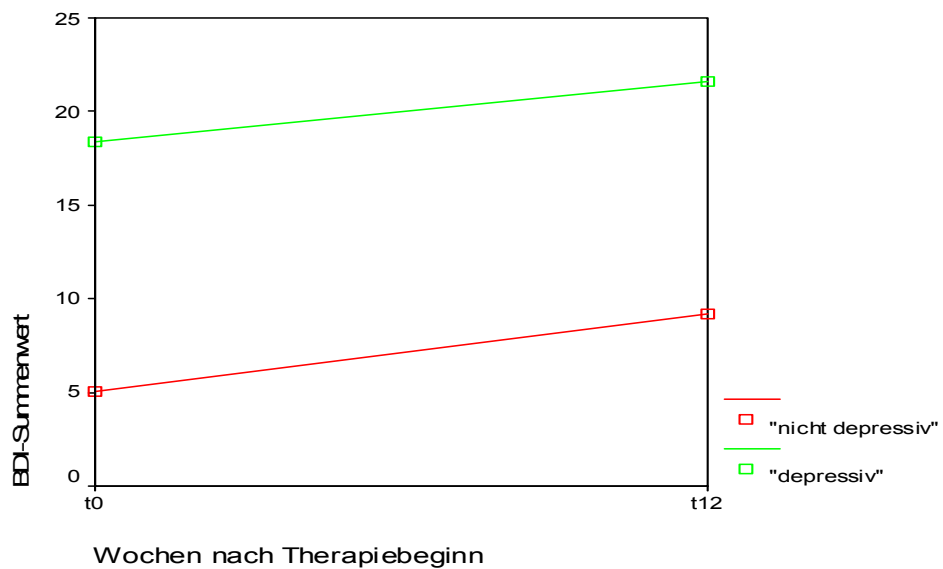


Abb.14b: Grafische Darstellung der Depressivitätsentwicklung in den beiden Depressivitätsgruppen im Vergleich (BDI)

Gemäß der Testung mit dem GLM (als Meßwiederholungen) ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Verläufen der beiden Kurven (Wilks-Lambda-Wert 0,795, F 2,915, p 0,049). Der Unterschied lag jedoch, anders als erwartet, darin, daß die "nicht depressiven" Patienten in den ersten 4 Wochen um durchschnittlich 5,79 Punkte auf der ADS depressiver wurden, während dieser Wert bei den "depressiven" Patienten nur 1,10 betrug. Nach Verlauf von 8 Wochen war der ADS-Wert der "depressiven" Patienten sogar um 2,29 Punkte gegenüber dem Ausgangswert abgefallen, während die "nicht-depressiven" Patienten dann um insgesamt 6,18 Punkte gestiegen waren. Im BDI zeigte sich die entsprechende Tendenz nach 12 Wochen (Tab.22b). Interessant erscheint, daß ausschließlich die Depressivitätsverläufe der primär nicht-depressiven Patienten bei Testung mit GLM (ADS) bzw. T-Test (BDI) signifikant wurden (Tab.22a und b).

Damit konnte die Hypothese 2b nicht bestätigt werden, in der angenommen wurde, daß die vor Therapiebeginn depressiveren Patienten einen steileren Anstieg auf den Depressivitätsskalen zeigen würden als die weniger depressiven Patienten. Es ließ sich stattdessen eine Art Sättigungseffekt beobachten, bei dem die Depressiven zwar weiterhin insgesamt über dem Depressivitätsniveau der Nicht-Depressiven blieben, jedoch ihren Ausgangswert relativ weniger überschritten als letztere.

Vor allem für den klinischen Behandlungsablauf erscheint es wichtig, zu erfahren, welche Patienten mehr oder weniger gefährdet sein könnten, schwerwiegende depressive Nebenwirkungen unter Interferonbehandlung zu entwickeln. Anhand der Daten können zwei Aussagen formuliert werden:

1. Es konnte in der vorliegenden Studie beobachtet werden, daß die Patienten, die zu Therapiebeginn einen hohen ADS- und BDI-Summenwert aufgewiesen hatten, auch nach dem Verlauf von 4 Wochen vergleichsweise hohe Depressivitätswerte angaben (Abb.15).
2. Die Vermutung allerdings, daß diese Patienten einen stärkeren Anstieg der Depressivität erleben würden als die Patienten mit niedrigeren Ausgangswerten, konnte nicht bestätigt werden. Trägt man die Differenz der ADS-Summenwerte (Summenwert nach 4 Wochen Therapie *minus* Summenwert vor Therapiebeginn) gegen den ADS-Summenwert vor Therapiebeginn auf, so kann festgestellt werden, daß genau das Gegenteil der Fall war (Abb.16).

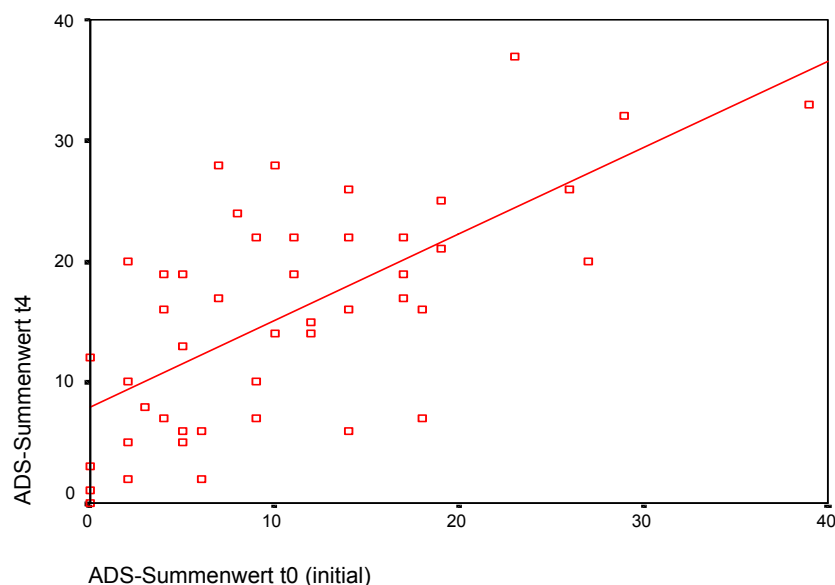


Abb.15: Vergleich der ADS-Summenwerte vor Therapiebeginn und nach 4 Behandlungswochen

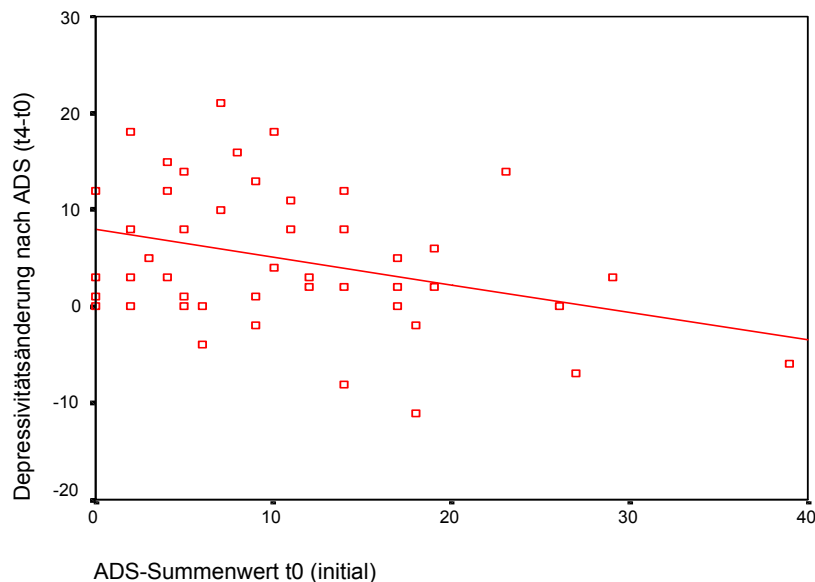


Abb.16: Vergleich der ADS-Ausgangswerte und der Entwicklung dieser Werte im Verlauf von 4 Behandlungswochen Differenzwert ADS  $t_0$  minus ADS  $t_4$ )

Diejenigen Fälle, die auf der x-Achse (ADS-Summenwert vor Therapiebeginn) hohe Werte erreichten, liegen demnach (Abb.16) niedriger auf der y-Achse (Depressivitätsänderung nach 4 Wochen) als solche Fälle, die auf der x-Achse niedrige Werte erreichten. Dieser Zusammenhang bestätigt sich bei Korrelation des ADS-Mittelwerts vor Therapiebeginn und dem Differenzwert (ADS zu  $t_0$  minus ADS zu  $t_4$ ) nach Pearson, wonach sich ein Wert von  $-0,339$  errechnen ließ ( $p\ 0,021$ ). Dem entspricht bei gleichem Vorgehen ein Wert von  $-0,308$  für den Ablauf von 12 Behandlungswochen ( $p\ 0,022$ ).

Damit sei aber nur festgestellt, daß es einen steileren Depressivitätsanstieg für solche Patienten gab, die vor der Behandlung weniger depressiv waren. Ob diese Patienten dadurch auch stärker gefährdet sein könnten, verhaltensrelevante depressive Nebenwirkungen zu entwickeln, ist damit nicht geklärt.

### 9.3. Psychiatrische Prädiktoren

Während der Durchführung der vorliegenden Studie mußten 4 Patienten die Therapie unterbrechen ("drop-out"): ein Patient wegen nicht-psychiatrischer Nebenwirkungen, 3 wegen schwerer Depressionen. 2 Patienten letzterer Fälle zeigten suizidale Tendenzen, in einem Fall sogar mit einem Suizidversuch. Alle 3 Patienten mußten stationär psychiatrisch behandelt werden. Ein weiterer Patient wurde wegen schwerer Depressionen stationär psychiatrisch behandelt, wurde aber nicht daraufhin aus der Interferonbehandlung ausgeschlossen, gilt damit also nicht als "drop-out". Für alle 4 Patienten finden sich im Anhang detaillierte Fallbeschreibungen.

Anhand der Kriterien der ADS-Autoren (ADS-Summenwert  $> 17$ ) wurden 11 Patienten vor Beginn der Behandlung als "depressiv" klassifiziert, unter denen sich auch die 3 "drop-out"-Patienten (aufgrund von Depressionen) befanden. Es kann jedoch vermutet werden, daß dieser Schwellenwert während einer Therapie mit Interferon an Relevanz verliert, da sich die depressive Wirkung des Interferons zu der Ausgangslage addieren müßte. Sucht man nach einem höheren Grenzwert, der eventuell auch prognostische Funktion haben könnte, zeigt sich, daß alle 3 Patienten, die wegen depressiver Nebenwirkungen die Therapie unterbrechen mußten, 30 Summenpunkte oder mehr erreichten. Nur insgesamt 7 Patienten erreichten diesen

Wert zu mindestens einem Zeitpunkt während der Behandlung, von denen alle schwerste depressive Symptome entwickelten. Der höhere Cut-off unter Therapie ist damit genauso sensibel, aber spezifischer als der ursprüngliche Cut-off vor Therapiebeginn (Tab.23a und b). Obwohl nicht-depressive Patienten einen steileren Anstieg in ihrer Depressivität zeigten als depressive Patienten, ist offensichtlich, daß eine Person, die schon vor Therapiebeginn hohe Werte auf der ADS hatte, den kritischen Grenzwert während der Therapie leichter überschreiten konnte.

Tab.23a: Prädiktive Funktion der ADS vor Therapiebeginn (Grenzwert 17)

	<b>Psychiatrische Komplikationen</b>	
	<b>nein</b> n=55	<b>ja</b> n=4
<b>ADS ≤ 17</b> n=48	47	1
<b>ADS &gt; 17</b> n=11	8	3

Chi-Quadrat-Test:  $\chi^2$  8,99, p = 0,018

Tab.23b: Prädiktive Funktion der ADS während der Behandlung mit  $\alpha$ -Interferon (Grenzwert 30)

	<b>Psychiatrische Komplikationen</b>	
	<b>nein</b> n=55	<b>ja</b> n=4
<b>ADS &lt; 30</b> n=52	51	1
<b>ADS ≥ 30</b> n=7	4	3

Chi-Quadrat-Test:  $\chi^2$  16,36, p = 0,004

#### 9.4. Depressivität und Behandlungsergebnis

Von großer klinischer Bedeutung ist die Frage, ob die initiale Depressivität als Prädiktor der Response, also des Ansprechens eines Patienten auf die Interferontherapie, angesehen werden kann. Zu diesem Zusammenhang wurde die Hypothese 3 formuliert. Zu der Überprüfung dieser Behauptung wurden die Responderraten der "depressiven" und der "nicht-depressiven" Patienten miteinander verglichen.

Es gab in der Gruppe der Depressiven nur einen Patienten, der eine "sustained response" zeigte (8,3%), verglichen mit 11 von 46 Patienten der Nicht-Depressiven (23,9%). Mit einem  $\chi^2$  von 1,408 und p 0,427 wurde dieser Unterschied allerdings nicht signifikant (Tab.24). Die Annahme, daß eine hohe Ausgangsdepressivität ein Prädiktor für schlechtere Ansprache auf die Interferontherapie sein könnte, wurde damit nicht bestätigt.

Tab.24: Responderraten der beiden Depressivitätsgruppen im Vergleich

	<b>Responder</b> n=12	<b>Non-Responder</b> n=46
<b>Gruppe 1 "nicht depressiv"</b> n=46	11	35
<b>Gruppe 2 "depressiv"</b> n=12	1	11

Chi-Quadrat-Test:  $\chi^2$  1,408, p 0.427

Die Überprüfung der Annahme, daß die Depressivität somatische Parameter und damit letztlich die "response" auf die Interferontherapie beeinflussen könnte, führte zur retrospektiven Betrachtung der GPT-Verläufe der Depressivitätsgruppen im Vergleich und der Depressivitätsentwicklung der Responder versus der Non-Responder. Es konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Die Depressivität als Zwischensubjektfaktor erreichte bei Testung der GPT-Verläufe (Abb.17) mit dem GLM mit Meßwiederholung einen Wilks-Lambda-Wert von 0,896 (F 1,930, p 0,137).

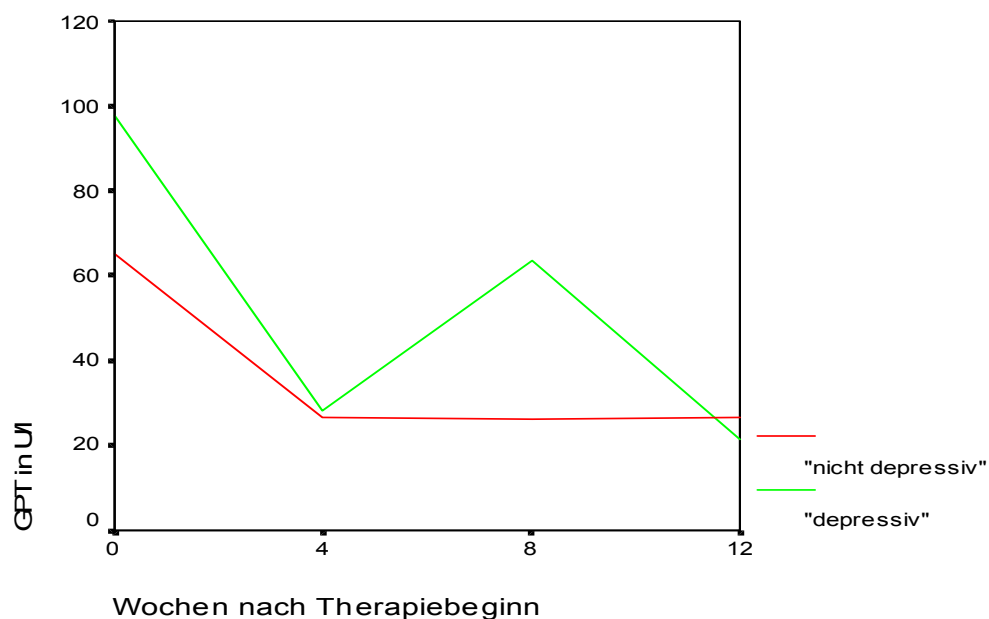


Abb.17: GPT-Verläufe der Depressivitätsgruppen im Vergleich

Auch der Depressivitätsverlauf der Gruppe der Responder zeigt keine signifikanten Unterschiede zu dem der Non-Responder (Abb.18): als Zwischensubjektfaktor erreicht der Therapieerfolg nur einen Wilks-Lambda-Wert von 0,940 (F 0,728, p 0,542).

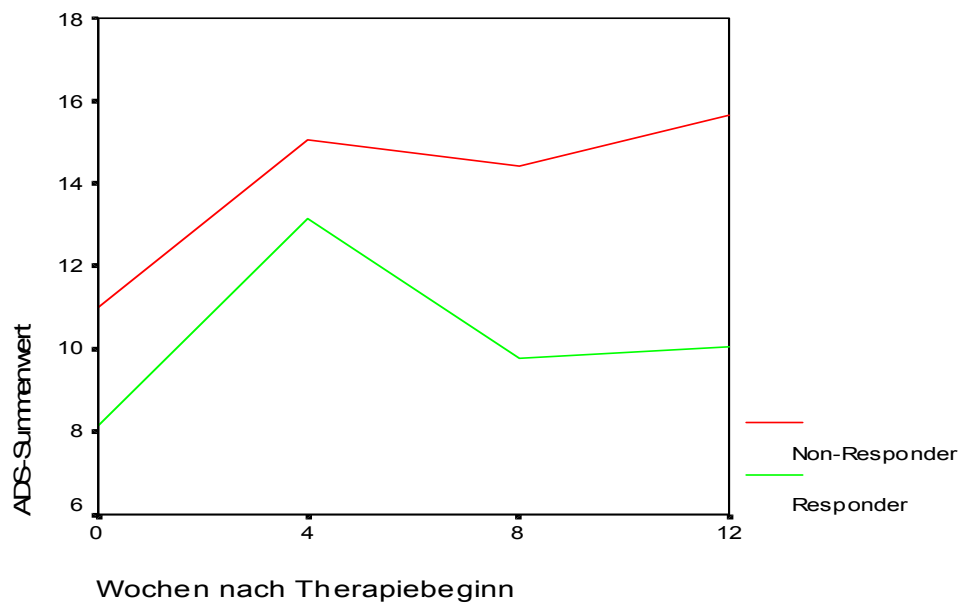


Abb.18: Vergleich der Depressivitätsverläufe von Respondern und Non-Respondern

Bei der Betrachtung der Grafiken sollte beachtet werden, daß der Zeitpunkt, zu dem die Patienten die Fragebögen ausfüllten, jeweils vor dem Gespräch mit dem behandelnden Hepatologen liegen sollte, realiter aber zum Teil davon abgewichen wurde. Das bedeutet, daß die Freude oder Enttäuschung über die in diesen Sitzungen besprochenen somatischen Entwicklungen durchaus die Beantwortung der Fragen in einigen Fällen beeinflußt haben könnte. Eventuell ist auch auf diesen Effekt der deutliche Anstieg der Kurve der Non-Responder gegen Ende der ersten drei Monate, als die Resultate und auch die Entscheidung bezüglich der weiteren Behandlung bekanntgegeben wurden, zurückzuführen.

## 9.5. Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

- Das untersuchte Kollektiv chronischer Hepatitispatienten ist im Durchschnitt nicht depressiver als eine Vergleichsstichprobe aus der gesunden Normalbevölkerung.
- Die Depressionsprävalenz des Hepatitiskollektivs entspricht der der Eichstichprobe.
- Die Depressivität des Gesamtkollektivs mit chronischer Hepatitis C und Interferontherapie mit oder ohne Ribavirin steigt im Therapieverlauf an.
- Weniger als ein Drittel der Patienten weisen keinen Anstieg ihrer Depressivität auf.
- Patienten, die keine Erwerbstätigkeit besitzen, weisen eine höhere Depressivität auf als Patienten, die erwerbstätig sind.
- Die Patienten, die vor Therapiebeginn als „depressiv“ eingestuft wurden, weisen einen weniger steilen Anstieg und eine weniger ausgeprägte Erhöhung der Depressivität unter Interferontherapie auf als die Patienten, die vor Therapiebeginn als „nicht depressiv“ eingestuft wurden.
- Es konnten keine somatischen Parameter gefunden werden, die in den beiden Depressivitätsgruppen vor Therapiebeginn signifikant unterschiedlich sind.
- Es kann ein kritischer Grenzwert auf der ADS unter Interferontherapie gefunden werden, der diejenigen Patienten, die schwerste psychiatrische Nebenwirkungen entwickeln, frühzeitig erkennen helfen kann: ADS-Summe  $\geq 30$ .



## 10. Diskussion

Wie eingangs erläutert, versteht sich diese Arbeit im Speziellen als Beitrag zur psychoneuroimmunologischen Forschung. Naturgemäß zeichnet sich dieses Gebiet, das in Kapitel 3.2. beschrieben wurde, vor allem durch seine komplexen Zusammenhänge und multidimensionalen Denkansätze aus. Um diesem Anspruch gerecht zu werden, müssen idealerweise Studiendesigns erarbeitet werden, die große Patientenkollektive auf vielfältigen Betrachtungsebenen untersuchen und dadurch mit entsprechend großem Aufwand verbunden sind. Die vorliegende Arbeit kann durch ihren begrenzten Umfang diese Forderungen nur bedingt erfüllen. Demzufolge können die in Kapitel 8 und 9 dargestellten Ergebnisse nur im Rahmen einiger Einschränkungen betrachtet und interpretiert werden. Diese einschränkenden Bedingungen sollen im folgenden erörtert und die Untersuchungsergebnisse unter Beachtung dieser Grenzen diskutiert werden. Dabei soll die Darstellung im wesentlichen den in Kapitel 4 vorgestellten Hypothesen folgen.

In Kapitel 6 wurde der Untersuchungsplan dargestellt, nach dem den Patienten verschiedene Fragebögen zu ihrem Befinden, ihren Beschwerden und ihren Stimmungen ("State"-Variablen) sowie zu ihrem Umfeld und ihrer Persönlichkeitsstruktur ("Trait"-Variablen) vorgelegt wurden. Mit diesen Erhebungen wurden weit mehr Daten erfaßt, als in dieser Arbeit analysiert und interpretiert werden. Der Denkansatz, der zu dem ausführlichen Studiendesign führte, hat zur Absicht, auch stabilere "Trait"-Variablen wie z. B. Persönlichkeitsparameter in die Untersuchung eingehen zu lassen. Die Datenanalyse beschränkt sich jedoch in der vorliegenden Fassung auf die Beleuchtung bestimmter klinischer Fragestellungen, welche in der Einleitung und dem Hypothesenteil beschrieben wurden. Die Auswertung der darüber hinaus erhobenen Daten erfolgt in einer anderen Arbeit.

### 10.1. Methodenkritik

Die vorliegende Studie basiert auf einer Zusammenarbeit zwischen dem hepatologischen Zentrum des Universitätsklinikum Charité, Campus Virchow, und der Abteilung für Psychosomatik und Psychotherapeutische Medizin. Das biomedizinische Studiendesign, die Durchführung der Behandlung und die Zusammenstellung des Patientenkollektivs oblag den verantwortlichen Hepatologen. Zwischen den beiden Abteilungen ergaben sich anfangs einige Abstimmungsschwierigkeiten, wodurch 13 Patienten, die von hepatologischer Seite in die Studie eingeschlossen wurden, nicht oder zu spät von der psychosomatischen Untersuchung erfuhren, oder es wurden den Betreuern der psychosomatischen Studie nicht oder zu spät die entsprechenden Namen bekanntgegeben. Durch zunächst zögerliche Kooperationsbereitschaft von seiten des Sprechstundenpersonals wurde die Datenerhebung zeitweise erschwert. Im weiteren Verlauf konnte sich aber eine konstruktive Zusammenarbeit zwischen beiden Abteilungen entwickeln, wobei die beratende Funktion der psychosomatischen Betreuer vor allem beim Auftreten schwerer psychiatrischer Nebenwirkungen in einigen Fällen für alle Seiten von Nutzen war.

Die Idee, eine psychosomatische Untersuchung dem schon geplanten biomedizinischen Projekt anzufügen, wurde erst nach Abschluß aller Vorbereitungen zu der hepatologischen Studie verwirklicht. Aufgrund dieser Tatsache konnte von psychosomatischer Seite kein Einfluß auf die Art und Häufigkeit der biomedizinischen Untersuchungen genommen werden.

Das hepatologische Studiendesign war auf die Zielsetzung ausgerichtet worden, Effektivität und Verträglichkeit verschiedener Therapieregimen zu vergleichen. Immunologische Parameter, die für die psychoneuroimmunologischen Fragestellungen der vorliegenden Arbeit von Interesse gewesen wären wurden daher nicht erhoben. Dementsprechend können keine Aussagen zum Immunstatus der Patienten gemacht werden.

Des weiteren bestand oft mangelnde Information darüber, ob und in welchem Maße die Behandlung reduziert oder zwischenzeitlich ausgesetzt wurde. Da die Laborwerte nur dann von den Betreuern der psychosomatischen Studie eingesehen werden konnten, wenn sie in die Patientenakten eingetragen worden waren, war es oft erst mit einiger Verspätung möglich, von somatischen Nebenwirkungen zu erfahren und die Reaktionen der Hepatologen darauf nachzuvollziehen. Von Therapieanpassungen konnte fast ausschließlich durch persönliche Erkundigungen Kenntnis erlangt werden, da die Dokumentation solcher Maßnahmen oft nicht in den vorliegenden Akten aufzufinden war.

Die Vorlage der Fragebögen und die Interviews der Patienten fanden im Rahmen einer einwöchentlichen Sprechstunde statt. Laut Studienplanung war festgelegt, welche Fragebögen zu welchen Zeitpunkten vorgelegt wurden. Deren Beantwortung erfolgte jedoch an den aktuellen Terminen teilweise nach und teilweise vor dem Gespräch des Patienten mit dem behandelnden Hepatologen, in dem über Stand und Fortgang der Behandlung diskutiert wurde. So konnten Emotionen wie Angst oder Vorfreude vor bzw. Enttäuschung oder Erleichterung nach einem Gespräch direkt in die Beantwortung der Fragebögen einfließen und diese dadurch beeinflussen. Manche Patienten konnten sich nicht die Zeit nehmen, die Fragen an Ort und Stelle zu beantworten und nahmen die Bögen daher mit zu sich nach Hause, um sie von dort per Post zurückzuschicken. Auch solches Verfahren hatte Einfluß auf den genauen Zeitpunkt der Datenerhebung. Da aber in den Instrumenten meist ein Zeitraum angegeben ist, über den berichtet werden soll (z. B. beim BDI "diese Woche einschließlich heute", bei der ADS "während der letzten Woche", hingegen beim GBB "aktuell" und beim BSF "im Moment"), sollten zumindest die Daten zur Depressivität keiner oder nur einer geringfügigen Beeinträchtigung durch die leicht variierenden Befragungszeitpunkte unterliegen.

Die Reaktionen der Patienten auf die Bereitstellung einer psychosomatischen Betreuung und die Erhebung von umfangreichen Fragebögen waren sehr unterschiedlich. Die meisten Patienten akzeptierten die Studienteilnahme bereitwillig und zeigten eine hohe Compliance im gesamten Verlauf der Therapie. Es gab aber auch Fälle, in denen Patienten die Befragungen als lästig oder bedrohend empfanden. Sie erschienen dann häufig nur zum Abholen der Fragebögen, ohne ein Gespräch führen zu wollen. Damit sank oft auch die Compliance beim Beantworten aller Fragen. Es stellte sich aber heraus, daß die psychosomatische Sprechstunde eine wichtige Stütze vor allem für diejenigen Patienten wurde, die mit psychiatrischen Nebenwirkungen durch das  $\alpha$ -Interferon zu kämpfen hatten.

Da zu Beginn der Studie noch nicht deutlich geworden war, wie stark sie sich vor allem auf die Erhebung von Depressivität konzentrieren würde, wurden den Fragebögen zur Depressivität, ADS und BDI, weniger Platz in der Befragung eingeräumt als möglich gewesen wäre. Den Patienten sollte keine unzumutbar umfangreiche Fragebogensammlung vorgelegt werden. Im nachhinein wäre es sicher sinnvoller gewesen, den BDI häufiger einzusetzen, während andere Instrumente eventuell hätten ausgelassen werden können.

Die Größe des Gesamtkollektivs (66 Patienten) ist ausreichend, um verschiedene Sachverhalte zu analysieren, die auf die gesamte Gruppe zutreffen. Die Interpretation von

mehrdimensionalen Zusammenhängen ist allerdings problematisch und wird daher in der vorliegenden Studie zurückgestellt.

## 10.2. Patientenkollektiv

Zunächst ist zu den im folgenden analysierten Daten zu sagen, daß sie von einem Kollektiv erhoben wurden, das nicht unbedingt einen repräsentativen Querschnitt für Hepatitispatienten darstellen muß. Patienten, die sich zu der Teilnahme an einer therapeutischen Studie entschließen, dürften mit diesem Entschluß einen für den Einzelnen bedeutenden Schritt unternommen haben, die für manchen Patienten eine Umstellung und Anpassung der Lebensführung für die Dauer der Therapie mit sich führen kann. Es werden also Patienten behandelt, die während des Entscheidungsprozesses mit der Frage konfrontiert worden sein dürften, ob sie entweder die geringe Chance auf eine dauerhafte Heilung von ihrer Krankheit ergreifen oder die Möglichkeit einer Zustandsverschlechterung in unbestimmter Zukunft, mit Leberzirrhose, Leberkarzinomentwicklung und eventueller Transplantationsbedürftigkeit, ohne einen medikamentösen Therapieversuch in Kauf nehmen sollten. Die Entscheidung zugunsten der "Kampfansage" an die chronische Hepatitis C könnte eine gewisse Präselektion generiert haben, die sich noch zu der biomedizinischen Selektion anhand der Ein- und Ausschlusskriterien addiert.

Die Erkrankungsdauer liegt, wie bei einer chronischen Hepatitis nicht anders zu erwarten, durchschnittlich über 5 Jahren. Entsprechend ist das Durchschnittsalter mit 46,58 Jahren ( $\pm 10,46$ ) relativ hoch. Der Anteil der Männer im Kollektiv ist mit 54,5% höher als der entsprechende Anteil in der Berliner Bevölkerung im gleichen Jahr, 1996 (48,3%).

Auffällig ist eine insgesamt niedrige Arbeitslosenquote von 8,1%. Nach den Angaben des Statistischen Landesamtes Berlin (telefonische Auskunft) gab es im Jahr 1996 eine durchschnittliche Arbeitslosenquote von 15,3% (16,2% der Männer, 14,3% der Frauen). Eine auffällige Verteilung fand sich auch in dem Hepatitisprojekt Roses (1994) in Berlin, allerdings lag dort die Arbeitslosenquote im Patientenkollektiv bei 16,9%, während sie für Berlin in dem Zeitraum 1990/91 bei 9,4% lag. Rose gab zu bedenken, daß "soziale Desintegration als krankheits-disponierender Faktor bedeutsam sein könnte". Diese Vorstellung wäre sowohl in Bezug auf die chronische Hepatitis C als auch auf die Depressivität denkbar, folgt man den Modellen zur Ätiologie der Depression, die Freud (1917) und Bibring (1953) formulierten (siehe Kapitel 10.4.1.). In Bezug auf das Kollektiv chronisch Hepatitiskranker kann diese Überlegung jedoch nicht bestätigt werden.

## 10.3. Zu den biomedizinischen Ergebnissen

Die gemessenen Enzyme GPT, GOT und  $\gamma$ GT stellen zuverlässige Indikatoren des Leberzellschadens dar. Wie zuvor dargestellt, kann anhand des DeRitis-Quotienten der Schweregrad und die Tiefe der Schädigung beurteilt werden. Die Syntheseparameter (CHE, Albumin) wurden nur vor Therapiebeginn bestimmt und können folglich nur den Ausgangszustand der Lebersynthesefunktion beschreiben. Entsprechendes gilt für die Bestimmung des Bilirubin und für die histologische Beurteilung der Leberschädigung.

Die Parameter, die den Ausgangsstatus des in der vorliegenden Studie untersuchten Kollektivs markieren, können nicht als repräsentativ für das Krankheitsbild der chronischen Hepatitis C angesehen werden. Durch die Ein- und Ausschlußkriterien, die in Kapitel 7 aufgelistet wurden, sind Patienten, die typische Folgeschäden ihrer Erkrankung, wie eine Leberzirrhose oder Leberfunktionsstörung, aufweisen, sowie Patienten mit chronisch-persistierender Hepatitis ohne Transaminasenerhöhung nicht im Kollektiv vertreten. Gemäß den Empfehlungen der Consensus Konferenz 1997 (Ahmed & Keeffe 1999) ist in diesen Fällen keine  $\alpha$ -Interferontherapie indiziert. Auch Patienten, die z. B. nach mehrjährigem intravenösem Drogenabusus eine Mischinfektion mit anderen Hepatitisviren haben, wurden nicht eingeschlossen, womit ein weiterer Varianzfaktor ausgeklammert wurde.

Durch den Ausschluß der Patienten mit zirrhotischer Lebererkrankung waren die Parameter CHE, Albumin und Bilirubin vor Behandlungsbeginn erwartungsgemäß normal. Die Transaminasen waren, den Einschußkriterien entsprechend, bei allen Patienten erhöht, wobei in einigen Fällen nur die GOT oder nur die GPT pathologisch war.

Die Virustypisierung repräsentierte einen typischen Durchschnitt eines mitteleuropäischen bzw. nordamerikanischen Kollektivs. Erwartungsgemäß stellte der Genotyp 1b die größte Anzahl an Erkrankten. Insgesamt 75,7% der Patienten waren mit einem Virus des Genotyp 1 infiziert. In einer Analyse von Mahaney et al. (1994) wurde die Prävalenz des Genotyp 1 in den USA mit 74% angegeben.

Es fällt auf, daß 20% der Patienten schon vor Therapiebeginn erniedrigte Leukozytenzahlen aufwiesen. Nach Siegenthaler (1992) kann im Differentialblutbild bei einer Hepatitis eher eine relative Lymphozytose mit atypischen Lymphozyten auftreten. Obwohl eine Leukozytose oft mit einer chronischen entzündlichen Erkrankung assoziiert wird, tritt bei Virusinfektionen häufig eher eine Leukozytopenie auf. Über den Leukozytenbefund bei der chronischen Hepatitis C im Speziellen findet sich in den vorliegenden Lehrbüchern bzw. der aktuellen Literatur keine Erwähnung. Da in der Hepatitisstudie keine Differenzierung des Blutbildes erfolgte, kann aus unseren Befunden keine Schlußfolgerungen bezüglich der Zusammensetzung der gemessenen Leukozytenzahlen gezogen werden.

13,8% der Patienten hatten initial erniedrigte Thrombozytenzahlen. Sehr selten kann dieser Befund laut Siegenthaler (1992) mit einer Hepatitis assoziiert sein.

Wie schon in früheren Studien beschrieben wurde (z. B. Brouwer et al., 1999), sinken die Transaminasenwerte durch eine Therapie mit  $\alpha$ -Interferon typischerweise während der ersten vier Wochen auf ein Niveau, das sich im restlichen Verlauf der Behandlung nur noch wenig verändert. Patienten, deren Enzymwerte nach Ablauf dieser Zeit noch pathologisch erhöht sind, bleiben häufig auch im weiteren Verlauf Non-Responder. Diese Beobachtung ist auch in der vorliegenden Studie nachvollziehbar. Während der GPT-Wert der Responder in den ersten vier Wochen um durchschnittlich 68,14 U/l abgesunken war, fiel der GPT-Wert der Non-Responder nur um durchschnittlich 34,27 U/l. Daraus errechnet sich nach vier Wochen ein mittlerer GPT-Wert von 17,7 U/l ( $\pm 7,8$ ) für die Responder und von 29,7 U/l ( $\pm 22,9$ ) für die Non-Responder. Dieser Unterschied erreicht allerdings keine statistische Signifikanz.

Betrachtet man die individuellen Enzymverläufe, sind es nur 9 Patienten, bei denen der GOT-Wert nach vier Wochen noch pathologisch ist. Von diesen 9 Patienten sind alle Non-Responder. 30 Patienten haben nach vier Wochen Therapie noch pathologische GPT-Werte, davon sind 27 Patienten Non-Responder. Wäre also ein Kriterium zur Anwendung gekommen, das alle Patienten mit pathologischen Enzymwerten nach vier Wochen von der Behandlung ausgeschlossen hätte, wären 3 Responder nicht erkannt worden. Das sind 21,4% der Responder dieser Studie. Nach Brouwer et al. (1999) hatten 32% der Responder einer 12-monatigen  $\alpha$ -Interferon-Monotherapie nach vier Wochen noch pathologische GPT-Werte und wären mittels eines Ausschlußkriteriums, das sich ausschließlich auf den GPT-Wert gestützt hätte, nicht erkannt worden. Seine Empfehlung, ein kombiniertes Kriterium von negativem

HCV-RNA-Test und normalen GPT-Werten nach drei Monaten zu verwenden, um möglichst viele Responder zuverlässig zu erkennen, kann von unseren Daten bekräftigt werden.

Entgegen unseren auf den Ergebnissen früherer internationaler Studien basierenden Erwartungen war die Responderrate der Kombinationstherapie mit 20,8% nicht höher als die der  $\alpha$ -Interferon-Monotherapie mit 26,1%. Die Kombinationstherapie für ehemalige Non-Responder erreichte eine Responderrate von 15,8%.

In einem Editorial berichtete Liang (1998) von Responderraten zwischen 31 und 38% (nach 24 Wochen Behandlung, Kriterium negativer HCV-RNA-Test) für die Kombinationstherapie und sogar 49% für die Kombinationstherapie bei der Behandlung von Patienten, die in einer vorhergegangenen  $\alpha$ -Interferon-Monotherapie nicht virusnegativ geworden waren. Dagegen sollten die Responderraten für  $\alpha$ -Interferon alleine nur bei 10 bis 15% liegen. Auch Schalm et al. (1997) beschrieben in ihrer Metaanalyse europäischer Daten eine 2-3fach höhere Responderrate der Kombinationstherapie im Vergleich zur  $\alpha$ -Interferon-Monotherapie. Schwierigkeiten bei solchen Vergleichen bereiten für gewöhnlich die verschiedenen Behandlungszeiträume und die Definition von "sustained response". Ebenso variiert die Dauer der Nachbeobachtungszeit, während derer ein Patient wieder viruspositiv werden kann. Die Dosierung ist während der 90er Jahre nach ersten Optimierungsversuchen kaum variiert worden und spielt daher bei vergleichenden Analysen dieser Zeitspanne keine größere Rolle. In einer Studie von Theodor & Regev (1997) berichten die Autoren über die enttäuschende Responderrate von 6,25% bei einer  $\alpha$ -Interferon-Monotherapie über 6 Monate. Dosierung und Erfolgskriterien entsprechen der vorliegenden Untersuchung. Die Autoren vermuten in ihrem Bericht, daß die hohe Prävalenz des Genotyp 1b im Studienkollektiv für die Ergebnisse verantwortlich zu machen sei. Diese Begründung kann in der vorliegenden Studie nicht bestärkt werden, da trotz des hohen Vorkommens dieses Genotyps die Responderrate eher höher ist als die entsprechender Untersuchungen. Es liegen zu diesem Zeitpunkt keine Untersuchungen vor, in denen eine Überlegenheit der Monotherapie gegenüber der Kombinationstherapie beobachtet wurde. Auch konnte keine Literatur zu einem schlechten Ansprechen des Genotyp 1 explizit auf die Substanz Ribavirin auffindig gemacht werden.

Als Einflußgrößen auf den Behandlungserfolg wurden Patientenalter und Virusgenotyp identifiziert. Dies entspricht anderen Studien wie z. B. der von Mahaney et al. (1994), in der der Genotyp 1 als besonders interferonresistent bezeichnet wird. Diese Beobachtung wird von verschiedenen anderen Autoren bestätigt. Fried und Hoofnagle (1995) berichten neben anderen Forschungsgruppen über schlechtere Responderraten für Patienten mit einem Alter über 40 Jahren.

Die Höhe des Virustiters wird oft als wichtiger Faktor und negativer Prädiktor genannt, ist aber in der vorliegenden Arbeit nicht bestimmt worden. Obwohl es naheliegt, zu vermuten, daß das Ausmaß und/oder die Tiefe der Leberschädigung den Behandlungserfolg beeinflussen würde, konnte dieser Verdacht im vorliegenden Fall nicht verifiziert werden. Weder die histologischen noch die laborchemischen Ausgangsbefunde hatten einen statistisch signifikanten Einfluß auf den Ausgang der Therapie. Ausgehend von der Vorstellung, daß die Gabe von  $\alpha$ -Interferon unter anderem dem Immunsystem des Patienten hilft, virusbefallene Zellen zu eliminieren, erscheint denkbar, daß nicht die Anzahl infizierter und geschädigter Zellen, sondern die strukturelle Unversehrtheit der Leber den Therapieerfolg maßgeblich beeinflusst, da dann die entstandenen Lücken durch Zellproliferation ersetzt werden können. Eine strukturell umgebaute Leber hingegen hat die Fähigkeit zur Regeneration in den entsprechenden zirrhotischen Zonen verloren.

## 10.4. Zu den psychometrischen Ergebnissen

### 10.4.1. Zur Hypothese 1a

In Anbetracht der vielfältigen historischen Erwähnungen einer Koninzidenz von Virushepatitis bzw. Lebererkrankungen im weiteren Sinne und Depressivität wurde auch in dieser Arbeit erwartet, höhere Werte auf der Allgemeinen Depressions Skala (ADS) und dem Beck'schen Depressions Inventar (BDI) anzutreffen als in der gesunden Normalbevölkerung. Diese Erwartung wurde nicht bestätigt. Die Ergebnisse zeigen stattdessen Werte für die Depressivität im Hepatitiskollektiv, die denen von gesunden Vergleichspersonen entsprechen. Damit kann die Vorstellung einer "leberspezifischen" Depressivität durch unsere Daten nicht unterstützt werden.

Warum aber bestätigt sich die naheliegendste der gemachten Hypothesen nicht, trotz der seit Jahrhunderten beschriebenen Zusammenhänge?

Unseres Erachtens dürfte die Antwort auf diese Frage zum einen in dem sich fortlaufend über die Jahrhunderte ändernden Verständnis des Begriffes der Depressivität, zum zweiten im Verständnis der Chronizität von Erkrankungen, und zum dritten in Fragen der Wissenschaftsmethodik begründet liegen.

#### *Erklärungsansatz I: Die historische Entwicklung des Begriffes "Depressivität"*

Die ursprüngliche Beschreibung der emotionalen Verstimmung, die wir heute mit dem Begriff der Depressivität verknüpfen, findet sich bei Hippokrates (460-377 v.Ch.), der den Begriff der "Melancholie" einführte und mit dem Teilbegriff "Cholie" noch heute die Assoziation zur Terminologie der Hepatologie weckt. Der Leber wurde eine zentrale Rolle in der Regulation der Säfte zugesprochen, mit der "schwarzen Galle" war in der damaligen Vorstellungswelt jedoch nicht die Leber, sondern die Milz als Organ assoziiert. Die Melancholie bezeichnete einen Zustand, in dem "Aversion gegen Nahrung, Verzagtheit, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit und Rastlosigkeit" vorherrschten (zitiert nach Sadock & Sadock, 1995). Die griechischen Ärzte dieser Zeit waren wohl die ersten, die einer Stimmung ein biochemisches Korrelat zuteilten. Für sie entstand die Melancholie aus einem Einfluß des Saturn, der in der Milz die Bildung von schwarzer Galle hervorrufen konnte, die dann den Geist durch ihre Einwirkung verdunkeln sollte und zu "düsterem Temperament" führen würde: "Wenn Furcht und Schwermut lange Zeit anhalten, so liegt schwarze Galle zugrunde" (Hippokrates, zitiert nach Mani, 1965, S.34).

Erst Anfang des 18. Jahrhunderts verließ die Medizin vor dem Hintergrund der Entdeckung des Blutkreislaufs letztlich die Säftelehre und die Vorstellung, daß die Leber in dieser eine zentrale Rolle spiele. Die Leber wurde jetzt nur noch als "Gallenmaschine" angesehen (Mani, 1967, S.232). Im Unterschied zu den antiken Vorstellungen wurden nunmehr die psychischen Funktionen, bzw. das Befinden des Kranken, als von den organischen Funktionen bzw. Dysfunktionen getrennt angesehen. Genaugenommen kann damit eigentlich jetzt erst von einer Interaktion zwischen Psyche und Soma gesprochen werden, die vorher als Teile derselben Entität verstanden worden waren. So beschrieb Morgagni (1682-1771) in dieser Zeit explizit eine Störbarkeit der Leberfunktion durch psychische Verstimmungen.

Bis in das 19. Jahrhundert hinein wurde die Melancholie als eine Geisteskrankheit angesehen, als strukturelle Störung der Gedankenbildung und Logik. Erst der französische Psychiater Esquirol (1772-1840) vermutete, daß die Melancholie nur teilweise ein "Wahnsinn", mehr aber eine Störung des Affektes sei: "Die Quelle des Bösen liegt in den Leidenschaften"(zitiert nach Leyendecker 1990). Durch seinen Einfluß wurden schließlich in Europa mildere Formen der Melancholie differenziert, die wahnhafter Züge entbehrten, was später zu dem Begriff der Affektstörung führte.

In derselben Zeit fanden sich die ersten modernen wissenschaftlichen Beschreibungen über einen Zusammenhang zwischen Lebererkrankungen und "verdrießlicher Laune". Frerichs (1858) favorisierte in seinen Arbeiten die Idee, den Ursprung für die Verstimmung in einer Veränderung der Leberfunktion zu suchen, hielt aber ebenso die umgekehrte Idee für möglich, daß primäre zentralnervöse Störungen pathologische Veränderungen des Leberstoffwechsels verursachen könnten: "Seit Bernard den Beweis führte, daß durch Verletzungen des vierten Hirnventrikels ein Übergang des in der Leber gebildeten Zuckers in den Harn veranlaßt werden könne, hat die Ansicht, nach welcher Störungen der Innervation unter Umständen Gelbsucht bedinge, nichts Auffallendes" (zitiert nach Mani 1967).

Erst später unterschied man bei den depressiven Störungen, vor allem durch den Einfluß Kraepelins (1856-1926), zwischen den "endogenen", das hieß rein biologisch begründeten, und den "exogenen", das hieß durch äußere Einflüsse bedingten, "psychogenen" Depressionen. Diese Trennung von somatisch und psychisch fundierten Störungen hat ihre Wurzeln in einer Zeit, in der nur die Kirche für die Seele zuständig sein sollte, die Wissenschaft aber nur für den Körper. Den Versuch eines Brückenschlags zwischen Soma und Psyche unternahm unter anderen der Psychiater Meyer (1866-1950), der erstmals den Begriff "Psychobiologie" einführte. Er selbst schenkte psychosozialen Zusammenhängen und der individuellen Krankheitsgeschichte große Beachtung und gab dem Begriff "Depression" ("nieder drücken") den Vorzug vor dem der "Melancholie".

Ab dem ausgehenden 19. Jahrhundert fanden sich immer mehr Beschreibungen, die auch den Begriff der "Depressivität" für die beschriebenen Affektstörungen nutzen und ihn mit verschiedenen Lebererkrankungen in Zusammenhang brachten, die wohl am ehesten der infektiösen Hepatitis entsprochen haben dürften, für welche die virale Genese zu der damaligen Zeit natürlich nicht bekannt war (Potain 1879 und 1894; Debove 1901; Adda 1902; Weiss 1905; Osler 1909; Umber 1926; Seyfarth 1930). Dabei wurden die "Affektstörungen", die mit den Lebererkrankungen einhergingen, deutlich von primär psychisch bedingten Verstimmungen abgegrenzt.

Besonders am Anfang des 20. Jahrhunderts wurde schließlich offensichtlich, daß Fortschritte im Verständnis der "Depressivität" durch Änderungen des grundsätzlichen Erklärungskonzepts vonnöten waren, sowie durch den Übergang von "übernatürlichen" zu naturalistischen Ansätzen, als auch von reduktionistischen, unitarischen zu pluralistischen Theorien. So entwickelte 1911 der Freud-Schüler Abraham das *Modell der nach innen gewendeten Aggression*, das später von Freud weitergeführt wurde. Unter der Annahme eines auf ambivalente Weise geliebten, internalisierten Objektes wurde formuliert, daß die Depression Ausdruck der auf dieses Objekt und damit ins Innere des Patienten selbst gerichteten Aggression sei, die als Bestrafung für die Enttäuschung der Bedürfnisse des Patienten nach Abhängigkeit und Liebe entstanden sei. Da aber das Liebesobjekt verinnerlicht sei und eine ambivalente Beziehung zu ihm bestünde, so daß aggressive Impulse gegen das "außen" existierende Objekt, z.B. die Mutter, mit Schuldgefühlen belegt seien, mußte sich die Wut auf das innere Bild richten. Der aggressive Impuls sollte in den depressiven Affekt

umgewandelt und so entschärft werden. Die Kritik an diesem Modell wendet sich vor allem gegen die Darstellung eines in sich geschlossenen emotionalen Erlebnissystems des Betroffenen, in der Umwelteinflüsse weitgehend unbeachtet bleiben. Eine Einbeziehung von Umwelteinflüssen findet sich in Freuds *Modell des Objektverlustes* (1917), das Bowlby (1968) weiterentwickelte.<sup>16</sup> Dieses Modell beschreibt die Folgen des Verlustes eines geliebten Objekts, wie eines Elternteils oder Ehepartners, aber auch im weiteren Sinne die Folgen des Verlustes von sozialer Anerkennung und Integration. Bibring (1953, nach Robertson 1979) postulierte später das *Modell des Selbstwertverlustes*. Danach resultierte Depression aus dem Scheitern an der Unerreichbarkeit selbst gesetzter Ideale und aus der Unfähigkeit, deren Unerreichbarkeit einzusehen und zu akzeptieren. In diesem Falle sind es internalisierte Werte, an denen das Ich zerbricht, nicht reflektierte aggressive Energie. Da das Selbstwertgefühl<sup>17</sup> eng mit äußeren Symbolen wie dem sozialem Status und der gesellschaftlichen Rolle, dem beruflichen Erfolg etc. verknüpft ist, könne auch der Verlust des Arbeitsplatzes, der Macht, der Sinnhaftigkeit der Existenz oder dem Gefühl, gebraucht zu werden, eine depressive Phase auslösen.

Einige internistisch tätige Ärzte griffen diese Überlegungen auf, so daß im folgenden vor allem die efferenten Hypothesen zu einer kausalpathogenetischen Bedeutung der psychischen Disposition für die Entstehung von Lebererkrankungen differenzierter formuliert wurden. So beobachteten nun viele Autoren eine zeitliche Abfolge von einschneidenden Lebensveränderungen und Lebenskrisen, die zunächst in depressiven Verstimmungen ihrer Patienten, und dann in Lebererkrankung resultierten (von Weizsäcker 1951; Schoeneich 1952; Häfner & Freyberger 1955; Papper & Handy 1956; Huebschmann 1965). Andere grenzten sich hiergegen ab und hoben verstärkt einen sekundären Charakter der Verstimmung bei hepatologischen Erkrankungen hervor, ohne daß die Verbindung zwischen Lebererkrankungen und Affektstörungen auch in diesen Arbeiten prinzipiell in Frage gestellt worden wäre (Caravati 1944; Sherlock 1946; Leibowitz & Gorman 1952; Efendiev 1956; Botez et al. 1966, Martini 1964).

Die weitere Entwicklung des Depressionsbegriffes ist vor allem durch die empirische Forschung geprägt. Das *kognitive Modell* nach Beck (1967) ist eher ein retrospektives, deskriptives Modell als ein erklärendes. Er nimmt an, daß die Betroffenen jeglicher Situation und jeglichem Zustand eine negative Attribuierung zukommen lassen. So wird die jeweilige Situation immer ungünstig und feindlich, die Zukunft generell hoffnungslos gesehen. Ein auf Tierexperimenten basierendes Analogon zum beschriebenen kognitiven Modell ist das *Modell der erlernten Hilflosigkeit*. Es wird postuliert, daß die depressive Haltung ihre Ursache in erlebten Situationen habe, in denen die Betroffenen erfolglos gegen eine mißliche Lage die Initiative ergriffen hätten. Depressivität soll nach Seligman (1975) durch die Erkenntnis entstehen, daß jede Anstrengung, etwas gegen das eigene Unglück zu unternehmen, unfruchtbar, ja sogar unbemerkt bleiben werde. Von einer Gruppe von Behavioristen, vor

---

<sup>16</sup> Bowlby untersuchte die Beziehung, die ein Kind zu seiner Mutter aufnimmt und interpretierte seine Beobachtungen dahingehend, daß diese Bindung der Prototyp für alle weiteren Beziehungen des Kindes sei. Sein *Modell des Objektverlustes* geht von einer Störung in den frühen Gefühlsbindungen aus, die eine Prädisposition zur Affektstörung schafft und dann im Erwachsenenalter durch entsprechende Erfahrungen mit anderen geliebten Personen wieder aufleben und dadurch depressive Episoden auslösen kann. Allerdings hat sich herausgestellt, daß auch andere Affektstörungen die Folge solcher Verlusterlebnisse sein können, so daß die Depression an sich so nicht vollständig erklärt werden kann. Man hat aber auch feststellen können, daß in vielen Fällen von Depression eine Besserung durch die Stärkung sozialer Eingebundenheit und das Einüben sozialer Fähigkeiten erreicht werden konnte, was für die Relevanz dieses Modells spricht.

<sup>17</sup> Ein niedriges Selbstwertgefühl ist eines der wichtigsten Merkmale der Depressivität, das mit dem Empfinden von Sinnlosigkeit, Machtlosigkeit, Hoffnungslosigkeit einhergeht. Allerdings können auch manische Episoden aus dem Gefühl der Minderwertigkeit heraus exazerbieren, ebenso wie Depressivität aus einem scheinbar hohen Selbstwertgefühl entstehen kann.



allem Lewinsohn (1974), stammt das *Modell der mangelhaften Verstärkung*. Es geht davon aus, daß depressives Verhalten eine Folge des Fehlens angemessener und des Empfangens unverdienter Belohnung sei. So könne die Umgebung eines Betroffenen ihm keine wahre, glaubhafte Anerkennung bieten, wodurch ein Zustand der Verbitterung und Verzweiflung entstehe.

In methodischer Analogie finden jetzt auch große empirische Arbeiten statt, die den Zusammenhang zwischen Depression und Leberentzündung miteinfassen. Efendiev (1956, zit. n. Kipshagen 1975, S19) berichtete von einer Untersuchung von 330 an Virushepatitis Erkrankten zu 48 Zeitpunkten. Ähnlich wie die vorangegangenen Autoren schrieb er: "Die Erscheinung der *neuropsychischen Störungen* zeigt auf einen ernsten Verlauf der Erkrankung und diktiert die Notwendigkeit der sofortigen Hospitalisation und die aktivste Behandlung." (Hervorhebung durch die Autorin). Die systematischste Arbeit aus den 60er Jahren hat wahrscheinlich die Arbeitsgruppe um Gidaly (1964) vorgelegt. Hier wird ähnlich den modernen psychoneuroimmunologischen Einteilungen zwischen afferenten und efferenten sowie bidirektionalen Zusammenhängen zwischen psychischen Faktoren und Hepatitis unterschieden. Auch diese Autoren berichteten, daß für "Patienten mit neuropsychischen Krankheiten [...] schwere Verlaufsformen der Hepatitis zu beobachten" seien.

Durch die verbesserten Untersuchungsmethoden erlebte man in den 60er Jahren einen regelrechten Boom von neurobiochemischen Erklärungsmodellen der Depression. Im Zuge der Entdeckung der "Chemie der Emotionen" wurden verschiedene Theorien zur *Hypothese der biogenen Amine* formuliert. Pharmakologische Beobachtungen belegten ein Ungleichgewicht im Serotonin- (Coppen 1988; Lapin & Oxenkrug 1969) bzw. Katecholaminhaushalt (Schildkraut 1967; Bunney & Davis 1965) bei manchen Formen der Depression.

In Verbindung mit der Erforschung der (Neuro-)Transmittersysteme wurden auch in der neuroendokrinologischen Forschung bahnbrechende Entdeckungen gemacht, wie z. B. der Nachweis von erhöhten CRF-Werten im Liquor von depressiven Patienten sowie von nicht supprimierbarer Cortisolüberproduktion (Gulley & Nemeroff 1993). Weitere Forschungsansätze untersuchten unter anderem die Rollen des Wachstumshormons (STH) und des Thyroid Stimulating Hormone (TSH).

Dieser kurze historische Abriss zeigt, daß, ausgehend von den Beschreibungen der alten griechischen Ärzte, parallel zur Entwicklung des Depressionsbegriffes eine Fortschreibung des Zusammenhangs zwischen psychischen Phänomenen und Lebererkrankungen mit Hilfe der jeweils modernen Begriffe und Methoden der Zeit erfolgte. Dabei basieren viele der Beschreibungen auf Einzelfallbeobachtungen, die natürlich in ungleich höherem Maße der Gefahr einer selektiven Wahrnehmung, die dem theoretischen Modell des Beobachters entspricht, unterliegen als empirische Arbeiten. Und natürlich liegt nahe, das zu beobachten, was man kennt und erwartet (Wittgenstein). So liegt der Wert empirischer Arbeiten vor allem in einer Überprüfung dieser Konzepte (wobei natürlich Studiendesign und Ergebnisinterpretation ebenso von der Vorstellungswelt des Studienleiters abhängen). Es gibt heute Hinweise darauf, daß die Lebensqualität von Hepatitis-C-Kranken reduziert sei (Foster et al., 1998; Rodger et al., 1999; Koff 1999), während zur Depressivität widersprüchliche Befunde vorliegen (s. Kapitel 3.3.1.).

Da viele der angesprochenen Depressionskonzepte auch heute noch nebeneinander existieren, finden sich in den allgemein akzeptierten Klassifikationssystemen wie der DSM-IV oder ICD-10 überwiegend deskriptive Definitionen, die weitgehend frei von ätiopathogenetischen Erklärungsversuchen sind. So nimmt man heute eine depressive Störung an, wenn mehrere

der folgenden Symptome vorliegen: Depressive Stimmung, Interessenverlust, Müdigkeit und Reduktion der motorischen Aktivität, Appetit- und Gewichtsverlust, sowie Reduktion des Selbstwertgefühls und Suizidgedanken. Alle validierten Fragebögen zur Bestimmung des Ausmaßes von Depression erfassen diese Symptome. Stellt man diesen die seit altersher beschriebenen Symptome der Lebererkrankungen gegenüber, wie sie sich noch heute in den Lehrbüchern finden, wie Niedergeschlagenheit, rasche Erschöpfbarkeit, Müdigkeit, Appetit- und Gewichtsverlust, findet sich eine nicht unerhebliche Überlappung. Dies mag aus heutiger Sicht mit dafür verantwortlich gewesen sein, daß sich bei einer weniger genauen Auslegung der Begriffe die Vorstellung von einer "typisch" depressiven Stimmung von Leberkranken gehalten hat. Die präzise Messung der Ausprägung depressiver Symptome im heutigen Verständnis mit modernen Methoden, wie wir sie in dieser Untersuchung vorgenommen haben, erlaubt uns dennoch nicht, von einer "typisch" depressiven Stimmung der Patienten zu sprechen. Wenngleich assoziierte somatische Symptome wie Erschöpfungsneigung und Müdigkeit auch in der hier untersuchten Stichprobe verstärkt vorkommen (Daten hier nicht dargestellt), fehlen jedoch bei der Mehrzahl der Patienten zusätzliche charakteristische Symptome einer Depression, so daß sich die Ausprägung der Depressivität nicht von der in Bevölkerungsstichproben beschriebenen unterscheidet.

#### *Erklärungsansatz II: Chronische vs Akute Erkrankung*

Heute könnten die initial erwähnten Beschreibungen von "Verzagtheit, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit, Rastlosigkeit und düsterem Temperament" durchaus auch im Rahmen einer unspezifischen Krankheitsverarbeitungsreaktion begriffen werden. Die wenigen empirischen Arbeiten, in denen psychometrische Erhebungen entsprechend des heute üblichen Standards erfolgten, untersuchten Patienten mit akuter Hepatitis (Leyendecker 1990; Paar et al., 1987; Rose 1997). Hier konnte - im Gegensatz zu unserer Untersuchung an chronisch Erkrankten - eine erhöhte Depressivität verglichen mit Gesunden festgestellt werden. Damit erscheint es hier sinnvoll, die Überlegungen aus Kapitel 3 erneut aufzugreifen:

In Kapitel 33 wurde ein Modell dargestellt, nach dem der Gesamtorganismus danach strebt, einen Gleichgewichtszustand zu erreichen. So kann man das psychische Befinden, das man als dem Gesunden entsprechend ansieht, durchaus als Ausdruck einer geglückten Balance verstehen. Solche sich im Gleichgewichtszustand befindlichen Individuen würden sich damit nicht als Patienten im Sinne von "krank" begreifen, sondern eher als subjektiv "gesund". Die chronische Infektion mit dem Hepatitis C Virus könnte nach einer akuten Phase, in der im Sinne des Regelkreises Soll- und Istwerte neu adaptiert werden müssen, zu einem mehr oder weniger stabilen Gleichgewichtszustand führen, was zur Folge hätte, daß diese Patienten in den gemessenen Depressivitätsparametern kaum von der Befindlichkeit "Gesunder", d.h. Personen ohne Hepatitis C Infektion, abweichen würden.

Beschränkt man die Überlegungen ganz auf einen biopsychologischen Erklärungsansatz, könnte man analog anführen, daß in der akuten Entzündungsphase erheblich höhere Zytokinkonzentrationen gemessen werden können, die mit dem Nachlassen der inflammatorischen Aktivität und damit der Chronifizierung der Entzündung absinken.

#### *Erklärungsansatz III: Wissenschaftsmethodik*

Alle psychometrischen Daten, auf denen die Ergebnisse dieser Studie basieren, sind anhand von Selbstbeurteilungen der Patienten erhoben worden. Fremdbeurteilungen erfolgten ausschließlich in Form von nicht-standardisierten Interviews und wurden in den hier vorgelegten Ergebnissen nicht berücksichtigt. Ein weiterer Erklärungsansatz, die Diskrepanz

zwischen den historischen (Fremd-) Beobachtungen und den hier erhobenen (Selbst-) Beobachtungen zu erklären, kann daher sein, daß die hier erhobenen Daten von der Fähigkeit zur Selbstbeobachtung, der Differenziertheit und der Ehrlichkeit der befragten Patienten abhängig sind. Dieses Problem ist weithin bekannt. So zeigt sich in anderen Untersuchungen zur Erfassung der Depressivität, daß 11 bis 26% der Befragten aus der Normalbevölkerung bei Selbstbeurteilung (Eaton & Kessler 1981) depressive Symptome angaben, während die Prävalenz bei (ärztlicher) Fremdbeurteilung zwischen 2 und 13% lag (Weissman et al., 1984; Fichter et al., 1996).

Ausgehend von der Vorstellung, daß es das subjektive Erleben eines Patienten ist, das dessen Krankheitsverarbeitung, Krankheitsreaktion und eventuelle psychosomatische Ausformung von Beschwerden und Stimmungen prägt, sollte mit den validierten Selbstbeurteilungsinstrumenten nicht nur die wissenschaftlich derzeit übliche, sondern auch die am besten geeignete Methode gewählt worden sein, dieses individuelle Erleben zu erfassen. Die Selbstauskunft wird vor allem deshalb gegenüber der Fremdbeurteilung präferiert, weil letztere bekanntermaßen einer zusätzlichen Bias unterliegt, die in der Theorienwelt des Beobachters begründet ist. Damit wird ein Patient, der angibt, nicht "traurig verstimmt" oder "niedergeschlagen" zu sein, auch als "nicht depressiv" verstanden.

Vertreter vor allem psychoanalytischer Denkmodelle argumentieren dagegen, es gebe Formen der Depressivität, die vom Betroffenen verdrängt werden, so daß sie ihm selbst nicht bewußt sind, sich einem Beobachter dennoch mitteilen können (Tab.25). Zu diesen Theorien zählen auch diejenigen Denkansätze, die postulieren, es gebe "Ausweichkrankheiten" für Depressivität, d.h. die Depressivität werde auf eine somatische Ebene verschoben, im Sinne spezifischer Modelle also "resomatisiert"<sup>18</sup>. Folgen wir für einen Moment dieser Argumentationslinie, scheint es tatsächlich denkbar, daß zumindest eine der älteren Arbeiten diese Art von Patienten im Auge hatte, die entsprechend dem hier verfolgten Untersuchungsansatz nicht als depressiv erfasst werden würden (Caliezi 1980). Tatsächlich finden sich zumindest für die akute Virushepatitis auch empirische Arbeiten (Rose 2000, 1997), die nachweisen konnten, daß besonders klaglose Patienten einen eher ungünstigen Krankheitsverlauf aufwiesen, was in den erwähnten Studien als mögliches Indiz einer ungünstigen Wirkung von verleugnendem<sup>19</sup> Krankheitsverhaltensverhalten gesehen wurde, so wie es die psychoanalytisch orientierte Arbeit von Caliezi (1980) nahe legt.

---

<sup>18</sup> Das Konzept von der De- und Resomatisierung wurde von Schur entwickelt. V.Uexküll (1996) beschreibt es wie folgt: „Im Laufe der Ontogenese wird zwischen Gefühlen und deren unmittelbarem Ausdruck in Form von motorischen Handlungen das „Ich“ mit seiner Fähigkeit zum Probedenken und Probehandeln eingeschaltet, diese Prozesse also desomatisiert. [...] Bei „Ich“-Überforderungen kommt es zur Resomatisierung mit Auswirkungen der Gefühle im Körper. „Fixierungen“ in der Ontogenese bestimmen mit, welche organischen pathologischen Prozesse ablaufen werden.“

<sup>19</sup> Nach v.Uexküll (1996) „gelten Abwehrvorgänge als unbewußte Versuche, eine Wiederbelebung *vergänger* traumatischer Erfahrungen zu verhindern, während Bewältigung die (realitätsoffene) Auseinandersetzung mit einer *aktuellen* Situation abbilden soll. In den neueren Ansätzen wird aus der Perspektive der Informationsverarbeitung eine strikte Trennung beider Vorgänge als nicht sinnvoll angesehen und betont, daß beide Teile des Auseinandersetzungsprozesses sind und sich wechselseitig ablösend auftreten können.“ „Abwehr“ oder „Meidung“ kann im Extremfall bei einer somatischen oder psychischen Krankheit zu einer vollständigen Leugnung des Befundes führen.

Tab.25: Vierfeldertafel zur Fremd- und Selbsteinschätzung von Depressivität.

Selbsteinschätzung	Fremdeinschätzung	
	depressiv	nicht depressiv
depressiv	A "depressive Krankheitsverarbeitung" ("traurige" Reaktion auf die Krankheit und Ausdruck dieser Reaktion auf der entsprechenden Ebene)	B a) "klagende" Patienten ("Depressivität" als Ausdruck von Wünschen nach Unterstützung und Mitleid) b) "stark kontrollierte" Patienten (die depressive Symptomatik wird durch starke Eigenkontrolle unterdrückt)
nicht depressiv	C a) "verleugnende" Patienten (Verlagerung der depressiven Krankheitsverarbeitung auf eine andere Ebene)	D "unauffällige" Patienten (glückende Auseinandersetzung mit der Krankheit)

Der Konflikt zwischen psychoanalytisch orientierter und empirischer Forschung läßt sich an dieser Stelle natürlich nicht lösen und auch die Vor- und Nachteile von Selbst- und Fremdbeobachtung können hier nur skizziert werden. Die vorliegende Studie folgte daher dem derzeit in wissenschaftlichen Arbeiten akzeptierten empirischen Modell unter Inkaufnahme von dessen Limitationen.

#### 10.4.2. Zur Hypothese 1b

Wie erwartet lassen sich Patienten unterscheiden, die primär als depressiv zu klassifizieren sind, und Patienten, die primär nicht depressiv erscheinen. Durch die Ziehung einer Grenzlinie zwischen den "normalen" Werten der beiden eingesetzten Fragebögen und davon abweichenden Ergebnissen wird wahrscheinlich jedes real existierende Kollektiv von Personen in zwei Gruppen unterteilt werden können, unabhängig davon, unter welchen Kriterien das Kollektiv gebildet wurde. Zusätzlich wurde festgestellt, daß die beiden durch die Grenzwerte der Tests im analysierten Studienkollektiv gebildeten Gruppen anteilmäßig mit den von den Testautoren verwendeten Eichstichproben übereinstimmen.

Damit muß analog zu den Ergebnissen zur Hypothese 1a auch Hypothese 1b zurückgewiesen werden.

Trotz dieser Beobachtung bleibt der Umstand zu beachten, daß die Hepatitispatienten mit einer ernsthaften Krankheit konfrontiert sind – im Gegensatz zu den gesunden Vergleichspersonen. Unabhängig von der Art der Erkrankung und der Suche nach einer "Leberspezifität" der Verstimmung muß angenommen werden, daß sich die Konfrontation auf einer Ebene ausdrückt, die wir wider Erwarten nicht mit den angewendeten psychometrischen Instrumenten einfangen konnten. Man muß sich somit fragen, warum die Auseinandersetzung mit einer Krankheit vom Kaliber der chronischen Hepatitis C sich nicht in der Untersuchung

widerspiegelt. Eine mögliche Erklärung bietet die Annahme verschiedener Bewältigungsstrategien, die individuell verwendet werden.

Analog zu der Untersuchung Roses (1994) an hospitalisierten Patienten mit akuter Hepatitis, ist auch bei den chronisch Hepatitiskranken eine Differenzierung in Gruppen anhand ihrer Wahl der Problemlösungsstrategie denkbar. Dabei wurden in der erwähnten Arbeit drei Gruppen mit Hilfe von Clusteranalysen identifiziert, von denen die erste eine "körperlich akzentuierte subjektive Symptomatik", die zweite eine "psychisch akzentuierte subjektive Symptomatik" und die dritte "keine subjektive Symptomatik" zeigten. Folglich gab es Patienten, die sich "in die Krankenrolle fallen ließen" und ihre Krankheitssymptome und Hilfsbedürftigkeit besser akzeptieren konnten als andere, die kaum körperliche Symptome angaben und stattdessen mehr ängstlich und depressiver oder aber ärgerlicher erschienen. In einem psychoanalytischen Deutungsversuch könnte die erste Gruppe aus Individuen bestehen, welche die realen Gefahren annehmen und sich mit ihnen realitätsgerecht auseinandersetzen. Die Patienten der zweiten Gruppe werden die Erkrankungssituation stärker als Bedrohung erleben, wodurch auch das Selbstwertgefühl in die Konfrontation mit einbezogen wird, worauf folgerichtig mit psychischen Symptomen reagiert wird. Die dritte Gruppe könnte aus Personen bestehen, die in ihrer Erkrankung eine Art soziales Versagen sehen, und dadurch unter erhöhtem Druck stehen, durch Erfüllung vermeintlicher Erwartungen der neuen Umgebung – Ärzte, Schwestern etc. – diese Schwäche "wiedergutzumachen". In diesem Falle würde auch eine subjektiv vorhandene depressive Symptomatik bewußt oder unbewußt nicht dargestellt werden.

Durch die geringe Größe des hier untersuchten Kollektivs ist es nicht sinnvoll, entsprechende Clusteranalysen durchzuführen, und die Annahme, daß es in unserer Studie eine ähnliche Gruppenbildung geben könnte wie in der oben beschriebenen Arbeit, kann nur hypothetisch sein. Doch auch wenn es möglich ist, daß wir hier nicht zu den gleichen Ergebnissen kommen würden, muß doch festgestellt werden, daß es in der hier untersuchten Gruppe Patienten mit unterschiedlichen Bewältigungsstrategien geben muß, die es ihnen mehr oder weniger möglich machen, ihr Krankheitserleben auf somatischer oder psychischer Ebene auszudrücken. Diese Differenzierung geht folglich in die durch die Trennung in "depressive" und "nicht depressive" Patienten vorgenommene Gruppenbildung mit ein.

#### 10.4.3. Zur Hypothese 2a

Betrachtet man die Entwicklung der Depressivität unter der  $\alpha$ -Interferon-/ Ribavirintherapie, so ist zunächst festzustellen, daß die Patienten im Durchschnitt signifikant depressiver werden (s. 9.2.). Damit wird die Hypothese 2a bestätigt. Die nach 12 Behandlungswochen erreichten Durchschnittswerte des Hepatitiskollektivs lassen sich mit den Depressivitätswerten von chronischen Schmerzpatienten vergleichen. In einer Erhebung von Hautzinger (1993) hatten diese einen mittleren ADS-Summenwert von 13,69 ( $\pm 7,38$ ) und BDI-Wert von 11,7 ( $\pm 7,6$ ), während die Vergleichswerte des Hepatitiskollektivs nach dreimonatiger Behandlung bei einem ADS-Summenwert von 15,42 ( $\pm 10,10$ ) und einem BDI-Wert von 11,16 ( $\pm 9,2$ ) liegen. Diese Entwicklung kann zum einen der direkte "depressiv-machende" Effekt des  $\alpha$ -Interferons sein, zum anderen eine Folge des allgemeinen Unwohlbefindens und der grippeartigen Nebenwirkungen der Substanz, auch wenn diese Symptome nach 12 Wochen größtenteils abgeklungen sein sollten.

Beide Überlegungen werden durch Untersuchungen unterstützt, die die Wirkungen von bei Infektionen freigesetzten Zytokinen auf das Krankheitsverhalten ("sickness behaviour") und

die psychischen Erscheinungen z. B. bei einer Virusgrippe erforschten. Insgesamt deuten diese Studien darauf hin, daß es eine bidirektionale Interaktion zwischen Immunsystem und Psyche gibt, die unter anderem über die Regulation bzw. Sekretion von Zytokinen vermittelt wird (s. Kapitel 3.3.). Dafür sprechen z. B. die Beobachtungen, daß die Sekretion von TNF- $\alpha$ , die durch IL-1, IL-2, IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , Endotoxine und Mitogene stimuliert werden kann, zu typischen Infektionssymptomen wie Appetitlosigkeit und Fieber führt. Zudem induziert TNF die Produktion von CRF, das schon lange in dem Verdacht steht, bei der Entstehung von Depressionen eine wichtige Rolle zu spielen. Es bleibt dabei stets zu berücksichtigen, daß bei einer Infektion sowie bei einer exogenen Zufuhr von IFN- $\alpha$  eine Zytokinkaskade in Gang gesetzt wird, die zahlreiche, teils sich überlappende Effekte nach sich zieht, so daß es äußerst problematisch erscheint, die einzelnen Mechanismen voneinander getrennt zu beobachten. Nach Müller & Ackenheil (1998) sollte IL-1 vor allem das "Krankheitsverhalten", psychomotorische Verlangsamung und Schlafregulation beeinflussen, IL-2 vor allem kognitive Störungen und IL-6 die depressive Symptombildung. Sie betonten jedoch, daß es unwahrscheinlich sei, daß einzelne Zytokine eine Spezifität für bestimmte psychiatrische Erkrankungen besäßen.

Inzwischen gibt es eine Vielzahl von Arbeiten, die Zusammenhänge zwischen Immunaktivierung und depressiver Symptomatik nachweisen konnten. Dabei gibt es einerseits Studien, die annehmen, die Immunaktivierung erfolge aufgrund der Depressivität (Sluzewska et al., 1996), andere vertreten die Vorstellung, die Aktivierung des Immunsystems durch Infektionen etc. verursache die Depressivität (Ehud et al., 1992). Smith (1991) ging so weit, eine "Makrophagentheorie" der Depression aufzustellen, in der er annahm, daß durch die Aktivierung von Makrophagen bei Krankheiten wie der koronaren Herzkrankheit, der rheumatoiden Arthritis oder verschiedenen Infektionen Depressionen hervorgerufen werden könnten. Dietrich et al. (1998) hypothetisierten, daß die durch die Infektion durch das BDV (Borna Disease Virus) hervorgerufenen, neuropsychiatrischen Störungen ein Hinweis für eine verursachende Rolle dieses Virus bei Affektstörungen und anderen psychiatrischen Erkrankungen, also auch bei manchen Formen von Depressionen, seien. Da in unserer Studie kein Zusammenhang zwischen der Hepatitisinfektion an sich und Depressionen gefunden werden konnte (Hypothese 1a), müssen wir davon ausgehen, daß der gemessene Anstieg an Depressivität durch die während der Behandlung verabreichten Substanzen zustande kommen dürfte. Dies würde dementsprechend die Theorie der Entstehung von Depressionen durch Immunaktivierung und damit die im Kapitel 3.3.1. beschriebenen afferenten Theorien unterstützen.

#### 10.4.4. Zur Hypothese 2b

In der Hypothese 2b wurde angenommen, daß Patienten, die eine hohe Ausgangsdepressivität aufwiesen, auch eine stärkere Zunahme depressiver Symptome unter  $\alpha$ -Interferonbehandlung erleben würden. Dies konnte nicht bestätigt werden. Stattdessen zeigten gerade die initial klinisch unauffälligen Patienten einen deutlich stärkeren Depressionsanstieg als die primär als "depressiv" klassifizierten Patienten.

Dies scheint zunächst nicht nur unseren Erwartungen, sondern auch den Ergebnissen von Capuron & Ravaud (1999) zu widersprechen. Diese stellten dar, daß bei 10 mit hochdosiertem  $\alpha$ -Interferon behandelten Melanompatienten der depressive "Effekt" der Behandlung von der initialen Stimmung abhängig gewesen sei. Tatsächlich wird diese

Behauptung durch die von ihnen publizierten Daten nicht unterstützt. So zeigen zwar die primär Depressiven auch unter Behandlung die depressivsten Werte - so wie in unserer Stichprobe auch -, doch kann man nach unserem Verständnis den depressiven "Effekt" des IFN- $\alpha$  nur anhand der Differenz zwischen den Werten vor und während der Behandlung ablesen und nicht an den Absolutwerten, die natürlich durch die Persönlichkeitsdisposition im voraus mit determiniert sind. Rekalkuliert man die Daten von Capuron & Ravaud, findet sich auch dort – wie bei unserer Stichprobe – eine negative Korrelation zwischen Ausgangswert und Depressivitätszunahme ( $r \approx -.42$ ).

Angenommen wurde, daß die initial unauffälligen Patienten als Individuen mit einer "geglückten" Krankheits- und Situationsbewältigung beschrieben werden könnten. Sie würden den unter 10.4.2. beschriebenen Patienten mit "körperlich akzentuierter subjektiver Symptomatik" entsprechen. Die Beobachtung eines psychologisch unauffälligen Verlaufs hätte so interpretiert werden können, daß die Lösungsstrategien, die die primäre Verarbeitung der Hepatitis C gelingen ließen, nun auch die Konfrontation mit dem exogen durch das  $\alpha$ -Interferon erzeugten Krankheitsgeschehen ohne die Entwicklung von Depressivität bewältigen könnten. Stattdessen erlebten gerade diese Patienten die depressiven Nebenwirkungen der  $\alpha$ -Interferontherapie drastischer.

Wie weiter oben bereits ausführlich dargelegt wurde, verstehen wir die Entwicklung depressiver Symptome als Ausdruck eines mehrdimensionalen Geschehens. Die dispositionellen und konstitutionellen Bedingungen der initial als "depressiv" klassifizierten Patienten hätten so dazu geführt, daß diese auf die Erkrankungssituation schon vor der Behandlung mit depressiven Symptomen antworteten. Dabei erscheint hier unerheblich, zu erörtern, ob genetisch-organische Disposition oder im Lebenslauf erworbene Verarbeitungsmechanismen zu dieser Reaktion geführt haben könnten. Dementsprechend hat offenbar der zusätzliche Reiz, der durch das IFN- $\alpha$  ausgeübt wird, ein relativ kleineres Gewicht als bei den primär "Nicht-Depressiven".

Wenn diese Überlegungen mit dem anfangs vorgestellten "theoretischen integrativen Modell" in Zusammenhang gebracht werden, würde dies heißen, daß für die Depressiven durch die stoffliche Induktion weiterer depressiver Stimmung offenbar in geringerem Maße eine "neue Situationsanforderung" entsteht, sondern "nur" eine Niveaue Anpassungsanforderung. Für die primär unauffälligen Patienten stellt die von IFN- $\alpha$  induzierte Depression offenbar eine weit drastischere Veränderung und damit eine größere Adaptationsanforderung dar. Die Daten belegen mit anderen Worten, daß die Reaktionsbereitschaft, d.h. der mögliche Effekt des IFN- $\alpha$ , nicht unabhängig vom Ausgangsniveau ist und damit nicht in linearer Beziehung zu IFN- $\alpha$  stehen kann. Auch bei physikalischen und physiologischen Regelkreisen ist festzustellen, daß der Effekt, den ein Reiz ausüben kann, vom Zustand des Systems abhängig ist, wie z.B. die Einwirkung einer Wärmequelle einer vorgegeben Temperatur einen unterschiedlichen Wärmeanstieg hervorruft, je nachdem, wie hoch die Ausgangstemperatur des aufzuwärmenden Gegenstandes ist; oder wie die Wirkung einer Transmittersubstanz auf ein Zielorgan davon abhängig ist, in welchem Ausmaß die angesteuerten Rezeptoren überhaupt bereitgestellt werden oder aber schon besetzt sind.

*Wann ist ein Patient durch die depressiven Nebenwirkungen der Interferontherapie so sehr beeinträchtigt oder gefährdet, daß man einen Therapieabbruch in Erwägung ziehen muß?*

Diese klinisch bedeutsame Frage kann nicht allein durch die Steilheit des Depressivitätsanstieges geklärt werden. Es muß vielmehr nach einem absoluten Summenwert

gesucht werden, bei dessen Erreichen und/oder Überschreiten der Zustand des Patienten als kritisch betrachtet werden muß.

Die klinische Relevanz eines Schwellenkriteriums wird durch zahlreiche Studien belegt, die von suizidalen Tendenzen bzw. Suizidversuchen bei Patienten berichten, die mit Interferon behandelt wurden (Janssen et al., 1994; Fattovich et al., 1996; O'Connor 1996). In einem klinischen Setting, in dem psychologische bzw. psychosomatische Hilfestellung bereitgestellt wird, ist die Möglichkeit gegeben, Anzeichen schwerer depressiver Entwicklungen durch persönlichen Kontakt früh zu erkennen und die entsprechenden Maßnahmen in die Wege zu leiten. Auf diese Weise konnten während der Durchführung der vorliegenden Studie in den wöchentlichen Interviews durchaus klinisch depressive und sogar suizidale Tendenzen erkannt und aufgefangen werden. In den meisten Behandlungssituationen jedoch ist die Betreuung durch einen psychologisch geschulten Mitarbeiter nicht vorgesehen. Damit ergibt sich die Notwendigkeit, andere Methoden als persönliche Interviews zu etablieren, mit denen einfach und ohne größeren Zeit- und Kostenaufwand eine Entwicklung schwerster Depressionen rechtzeitig aufgedeckt werden kann. Der ADS mit seinen nur 15 Items erscheint für diese Fragestellung besonders gut geeignet zu sein, da er zudem besonderes Gewicht auf die somatisch ausgeprägten Symptome der Depressivität legt, im Gegensatz zum BDI, der als ein eher psychiatrisch orientiertes Diagnoseinstrument gilt. Der ADS ist leicht verständlich, schnell zu beantworten, und ist auch von nicht psychologisch geschultem Personal leicht auszuwerten. Würde man einen Schwellenwert definieren können, der nur die Anwendung des ADS erfordert, könnte damit dem behandelnden Hepatologen die Möglichkeit gegeben werden, bei Erreichen dieses Grenzwertes einen psychosomatisch ausgebildeten Kollegen zur genaueren Diagnostik und Risikoeinschätzung zu konsultieren.

Um diesen Schwellenwert zu finden, wurden diejenigen Patienten, die aufgrund ihrer depressiven Nebenwirkungen die Behandlung abbrechen mußten und/oder in psychiatrische stationäre Behandlung aufgenommen wurden, näher untersucht. Insgesamt mußten 3 Patienten die Therapie wegen schwerer psychiatrischer Nebenwirkungen die Therapie unterbrechen ("drop-out"). Von diesen zeigten 2 Patienten suizidale Tendenzen, in einem Fall sogar mit einem Suizidversuch. Alle 3 Patienten mußten stationär psychiatrisch behandelt werden. Ein weiterer Patient wurde wegen schwerer Depressionen stationär psychiatrisch behandelt, ohne Suizidabsichten explizit geäußert zu haben. Er wurde nicht von der Interferonbehandlung ausgeschlossen, gilt damit also nicht als "drop-out".

In Kapitel 9.3. wurde ein therapieadaptierter Schwellenwert zur Entdeckung schwerer depressiver Symptome vorgestellt, wobei die ADS verwendet wurde. Wendet man sowohl den vorgegebenen ( $ADS > 17$ ) vor Therapiebeginn als auch den adaptierten Schwellenwert ( $ADS \geq 30$ ) während der Behandlung auf die untersuchten 3 Patienten an, so hätten sie, bevor sie wegen depressiver Nebenwirkungen ihre Behandlung abbrechen mußten, durch beide Werte als Risikopatienten identifiziert werden können. Damit gelang es mit dem adaptierten Wert der ADS, 75% der schwerst depressiven Patienten zu erfassen, bei einer Spezifität von 43%, d.h. es wurden doppelt so viele Patienten als Risikopersonen identifiziert, als tatsächlich behandlungsbedürftig wurden. So hätten insgesamt unter der Therapie 12% der Befragten als Risikopatienten eingeschätzt werden können. Bei den restlichen 88% der Studienteilnehmer konnte unter Anwendung des adaptierten Schwellenwertes von einer hohen Sicherheit mit Hinblick auf eine schwere Depressivitätsentwicklung ausgegangen werden. Nur ein Patient dieser Restgruppe (2%) wurde anhand des beschriebenen Kriteriums nicht als Risikopatient erkannt.

Damit sei betont, daß mit den aufgeführten Methoden durchaus die Entwicklung schwerster psychiatrischer Nebenwirkungen frühzeitig erkannt werden kann, ohne daß diese Diagnostik



eine große zusätzliche Belastung für Patient oder Personal bedeuten würde. Die Anwendung dieser Kriterien anhand des ADS wird daher durchaus als sinnvoll angesehen und empfohlen.

Zur Veranschaulichung der klinischen Verläufe derjenigen 4 Patienten, die schwerste depressive Nebenwirkungen während der Interferontherapie entwickelten, sei erneut auf die im Anhang zu findenden Fallbeschreibungen hingewiesen.

#### 10.4.5. Zur Hypothese 3

Entgegen den Erwartungen, die in der Hypothese 3 formuliert wurden, unterscheiden sich die primär depressiven Patienten nicht signifikant von den primär nicht depressiven Patienten hinsichtlich des Behandlungserfolges. Die Hypothese 3 wird damit widerlegt.

Wie in Kapitel 3.3.2. beschrieben wurde, legen verschiedene Studienergebnisse nahe, daß Depressivität einen supprimierenden Effekt auf zelluläre Immunparameter habe, während humorale Faktoren – eventuell kompensatorisch – erhöht seien. Es wurde die verminderte Reaktivität von Lymphozyten auf Mitogene (Kronfol et al., 1983), die anteilig geringere Anzahl T-Helferzellen (Schleifer et al., 1984) und herabgesetzte NK-Zellzahlen (Irwin et al., 1990) bei depressiven Patienten dokumentiert. Mit der immer detaillierteren Erforschung der Mediatoren des Immunsystems mit immer differenzierteren Meßmethoden sind Erkenntnisse hinzugekommen, die eine erhöhte Konzentration an Zytokinen (siehe Tab.4) mit einer Immunaktivierung bei depressiven Individuen in Verbindung bringen (Sluzewska et al., 1996; Maes et al., 1995a). Betrachtet man diese Ergebnisse im Zusammenhang mit der Tatsache, daß wiederholt eine schwächere Immunabwehrleistung bei depressiveren Patienten festgestellt wurde (Green & Locke 1988; Kiecolt-Glaser et al., 1984), so scheint die erhöhte Konzentration humoraler Faktoren die These einer eher immunsuppressiven Bedeutung depressiver Stimmungszustände nicht zu widerlegen.

Unsere Hypothese 3 nahm basierend auf diesen Erkenntnissen eine geringere Responderrate auf die  $\alpha$ -Interferontherapie für depressive Patienten als für nicht-depressive Patienten an. Diese Überlegung, und damit auch die These zu einer immunsuppressiven Wirkung der Depressivität, wird jedoch durch unsere Daten nicht gestützt. Es sollen jedoch eine Reihe von Überlegungen angestellt werden, die die Möglichkeit einer immunsuppressiven Bedeutung der Depressivität bei der aktuellen Datenlage erörtern sollen.

*Erklärungsansatz I: Die depressiven Nebenwirkungen von  $\alpha$ -Interferon führen auch bei primär Nicht-Depressiven zu einer Immunsuppression*

Wie im Ergebnisteil veranschaulicht wurde, ist das Auftreten psychiatrischer Nebenwirkungen in den ersten vier Behandlungswochen am stärksten ausgeprägt, und dies im besonderen für die primär nicht-depressiven Patienten. Ebenfalls in diesen ersten Wochen scheint sich die wichtigste Phase der Immunaktivierung abzuspielen, die über Erfolg und Scheitern der Therapie entscheidet (siehe Kapitel 2.4.1.). Da also die depressive Verstimmung gleichzeitig mit der größten Anforderung an das Abwehrsystem auftritt, könnte gleichzeitig mit der Immunaktivierung durch  $\alpha$ -Interferon eine Immunsuppression durch die beschriebene Depressivität zustandekommen. Beide Einflüsse würden miteinander konkurrieren und gemeinsam die Effektivität der Immuntherapie bestimmen. Da die primär nicht-depressiven Patienten einen steileren Anstieg in ihrer Depressivität erleben als die primär depressiven

Patienten, wäre theoretisch denkbar, daß der "Vorteil" der ersteren Gruppe durch dieses Phänomen so stark abgewertet wird, daß beide Gruppen im Verlauf der ersten vier Wochen annähernd gleiche immunologische Bedingungen erreichen. Damit wäre auch zu erwarten, daß zwischen beiden Gruppen keine Unterschiede in der Responderrate zu errechnen wären.

*Erklärungsansatz II: Gibt es bei primär depressiven Patienten nicht nur einen "Deckeneffekt" für die depressiven Nebenwirkungen von  $\alpha$ -Interferon, sondern auch für die damit verbundene Immunsuppression?*

Wenn man den Erkenntnissen der zuvor beschriebenen Studien zum Immunstatus von Depressiven folgt, so müssen wir davon ausgehen, daß die in der vorliegenden Studie primär als depressiv eingeschätzten Patienten eine abgeschwächte zelluläre Immunabwehr bei gleichzeitig erhöhten Werten für unter anderem körpereigenes  $\alpha$ -Interferon aufweisen. Wird nun hochdosiertes exogenes  $\alpha$ -Interferon verabreicht, müßten zumindest die psychiatrischen Effekte der Substanz im Sinne eines "Sättigungseffekts" limitiert sein, was die vorliegenden Daten unterstützen würden. Ein entsprechendes Phänomen ist theoretisch auch für die immunologischen Auswirkungen von depressiven Verstimmungen denkbar. Auch hier könnte es einen Deckeneffekt geben, durch den die ohnehin supprimierte Immunabwehr der depressiven Patienten nicht mehr in gleichem Ausmaß durch eine Zunahme depressiver Symptomatik beeinträchtigt werden kann wie diejenige der primär nicht-depressiven Patienten.

*Erklärungsansatz III: Deutungsversuch im Sinne der zugrundegelegten Krankheitstheorie*

Der vorliegenden Studie wurde die Vorstellung zugrundegelegt, der Mensch befinde sich jederzeit in einem Prozeß des Herstellens von Gesundheit – einem Gleichgewicht in der täglichen Konfrontation mit neuen Situationsanforderungen und deren Bewältigung durch Anwendung von Lösungsstrategien, "Ressourcen". Es wurde auch angenommen, daß dieses Gleichgewicht nicht gleichbedeutend mit dem somatischen Begriff der "Gesundheit" ist, sondern daß ein Gleichgewicht auch unter Integration einer Krankheit, wie Depressivität oder der chronischen Hepatitis C, erreicht werden kann. Dem folgend können wir davon ausgehen, daß in dem untersuchten Kollektiv sich im Gleichgewicht befindliche Patienten vertreten sein müßten wie auch Patienten, die sich im Ungleichgewicht befinden. Fraglos stellt die Therapie mit einem derartig nebenwirkungsreichen Medikament wie dem  $\alpha$ -Interferon eine neue Situationsanforderung für alle Patienten dar. Die Art dieser Konfrontation mag für die beiden Patientengruppen aber unterschiedlich ausgeprägt sein.

Wir nehmen wie zuvor erläutert an, daß die primär depressiven Patienten einen höheren körpereigenen  $\alpha$ -Interferonspiegel aufweisen als die primär nicht-depressiven Patienten. Im Sinne der Krankheitstheorie hätten die depressiven Patienten im Verlaufe der Entwicklung ihrer depressiven Erkrankung schon eine neue Situationsanforderung durchlebt, als sie – durch eine Vielzahl an denkbaren Anlässen und Genesen – mit der Möglichkeit der psychischen Krankwerdung konfrontiert wurden. Im Falle der persistierenden Depression ist das neue Gleichgewicht unter Integration der depressiven Krankheit erreicht worden – die Depressivität ist für die Betroffenen keine neue Situationsanforderung mehr. Wird nun exogenes  $\alpha$ -Interferon appliziert, ist dies folglich für diese Patienten eine weniger unbekannte und beängstigende Konfrontation als für diejenigen Patienten, die mit Depressivität zuvor entweder nicht konfrontiert wurden oder aber in den entsprechenden Situationsanforderungen erfolgreiche Strategien anwenden konnten, um eine Chronifizierung der depressiven Symptomatik abzuwehren. Dementsprechend würde das Gleichgewichtssystem eines zuvor

nicht-depressiven Individuums durch die Therapie mehr in Ungleichgewicht versetzt werden als das eines zuvor depressiven Patienten. Damit addiert sich zu der Situationsanforderung der Behandlung an sich die Situationsanforderung im Sinne einer Konfrontation mit Depressivität, und die benötigte Gesamtleistung des Individuums zur Bewältigung dieser Aufgaben ist höher, wenn die Depressivität zuvor nicht in das Gleichgewichtssystem integriert war. Dadurch ist ein Ausgleich des nachteiligen Effekts der Immunsuppression der primär depressiven Patienten theoretisch denkbar, so daß beide Patientengruppen ähnliche große Chancen auf Behandlungserfolg oder –mißerfolg bekommen.

Die Relevanz psycho-immunologischer Interaktionsphänomene für Erkrankung und Behandlung konnten durch die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung nicht belegt werden, wie das auch in anderen deutlich größeren Studien (von Wietersheim et al., 1994 und 2001) der Fall war. Letzlich muß man anhand der heutigen Datenlage zu dem Schluß kommen, daß psychischen Prozessen sicherlich immunmodulatorische Effekte zugeschrieben werden können, daß jedoch die klinische Bedeutung dieser bilateralen Beeinflussungsmechanismen weiterhin sehr kritisch betrachtet werden muß.

Es erscheint abschließend erwähnenswert, daß bei den Versuchen, die Interaktionen zwischen Psyche und Immunsystem verstehen zu lernen, die Gefahr besteht, einen wichtigen Variabilitätsfaktor zu vernachlässigen: die Individualität. Cohen (1999) bezog solche Überlegungen auf das Immunsystem: "Wenn ein fremdes Protein von einem Makrophagen phagozytiert wird, wird es teilweise in Peptide zerlegt, die dann auf der Zelloberfläche präsentiert werden, wobei sie in einer 'Spalte' am Ende eines MHC-Moleküls positioniert werden. Ein bestimmtes Peptid könnte exakt in ein MHC-Allel hineinpassen, aber nicht in ein anderes; wenn dies der Fall ist, entsteht eine 'Non-Responder'-Situation, da der T-Lymphozyt, der den immunologischen Prozeß in Gang bringen soll, das Peptid vom MHC-Komplex gut präsentiert bekommen muß. Dadurch hat jedes Individuum ein etwas abweichendes Potential an T-Zell-Reaktionen, und da B-Lymphozyten (die Antikörper produzieren) meist von den T-Zellen abhängen, also die Hilfe der T-Zellen brauchen, werden auch die Antikörper in ihrem Potential variieren." Ebenso wie jeder Mensch genetisch einzigartig ist und sein "genetischer Fingerabdruck" ihn von allen anderen Menschen unterscheidet, sind auch seine Verhaltensmuster und Strategien, mit denen er auf Situationen und Reize reagiert und sie be- und verarbeitet, individuell geprägt (Kemeny & Laudenslager 1999). Die Messung solcher individueller Varianz ist naturgemäß in einer Studie wie der vorliegenden nicht möglich.

"Medizin muß vom Menschen als Subjekt (und nicht von molekularbiologischen Teilen) ausgehen. Der Mensch läßt sich nicht nachträglich in die Heilkunde einführen."

Thure von Uexküll (1996)

## 11. Zusammenfassung

### *Behandlungserfolg und Differenzierung der unterschiedlichen Therapiearme*

Die Responderrate des gesamten Kollektivs lag bei 21,2%. Von den Patienten, die ausschließlich  $\alpha$ -Interferon erhielten, waren 26,1% nach Beendigung der Nachbeobachtungszeit noch virusnegativ („sustained response“). Dies ist im Vergleich mit entsprechenden Studien ein unerwartet gutes Ergebnis. Im Gegensatz dazu belief sich die Responderrate bei den Patienten, die ohne vorhergehende Therapie die Kombination von  $\alpha$ -Interferon und Ribavirin erhielten, nur auf 20,8%. Diese unerwartet schlechte Quote kann nicht durch den Virusgenotyp oder den Leberschadigungsgrad zurückgeführt werden. Auch Patienten, die bei einer vorangegangenen  $\alpha$ -Interferontherapie Non-Responder waren, zeigten unerwartet schlechte Resultate der Kombinationstherapie von nur 15,8% „sustained response“.

Der Virusgenotyp 1 und Alter > 40 Jahre konnten als negative Prädiktoren bestätigt werden. Der Schädigungsgrad der Leber, beurteilt anhand von laborchemischen Parametern und des histologischen Ausgangsbefunds, hatte keinen signifikanten Einfluß auf den Erfolg der Behandlung.

Die unter Therapie rasch abfallenden Transaminasen erreichten bei den Respondern schon nach 4 Wochen Werte, die im Normbereich lagen, während die Non-Responder weiter pathologische Werte aufwiesen. Diese Beobachtung ließ jedoch nur bei 78,6% der Responder die richtige Voraussage zu, weshalb dieser frühe Meßwert nicht als ausschlaggebendes Kriterium bei der Entscheidung über Fortsetzung oder Abbruch der Therapie dienen sollte.

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Ausgangsdepressivität und Behandlungserfolg festgestellt werden.

### *Psychologische Charakteristika des Hepatitis C- Kollektivs*

Entgegen der Erwartungen wurden bei den Patienten mit chronischer Hepatitis C keine erhöhten Werte für Depressivität auf den Skalen der Allgemeinen Depressions Skala (ADS) und des Beck Depressions Inventar (BDI) gegenüber gesunden Vergleichsstichproben gefunden. Es muß daher hinterfragt werden, ob die klinische Beschreibung von depressiver Verstimmung im Rahmen einer Virushepatitis 1) wirklich den klinischen Kriterien der Depressivität entspricht und 2) ob diese Verstimmung nicht eher ein Charakteristikum der akuten Virushepatitis oder von Infektionskrankheiten im allgemeinen ist. Eine Leberspezifität der depressiven Verstimmung konnte demnach nicht bestätigt werden.

Im Durchschnitt stieg die Depressivität der Hepatitispatienten unter Behandlung mit  $\alpha$ -Interferon mit oder ohne Ribavirin (durch die letztgenannte Substanz ergaben sich keine signifikanten Zusatzeffekte) auf ein Niveau, das dem von chronischen Schmerzpatienten entsprach. Der Anstieg der Depressivität betraf die meisten Behandelten, aber nicht alle. Patienten, die schon vor Therapiebeginn eine hohe Depressivität aufwiesen, zeigten einen weniger starken Zuwachs auf den Skalen von ADS und BDI als Patienten, die sich vor der Therapie als weniger depressiv beschrieben. Es könnte daraufhin spekuliert werden, ob die Depressivität hier eine Art Deckeneffekt aufweisen könnte. Letztendlich blieben die primär depressiven Patienten jedoch auch während der Therapie depressiver als die primär nicht-depressiven Patienten.

Um diejenigen Patienten frühzeitig erkennen zu können, die durch die depressiven Nebenwirkungen des  $\alpha$ -Interferons am meisten gefährdet sind, wurden Grenzwerte auf der ADS definiert, anhand derer eine engmaschige therapiebegleitende Kontrolle empfohlen wurde. Als Kriterium für besondere Gefährdung diente der von den Testautoren errechnete Summenwert von  $> 17$  vor Therapiebeginn und der von der Autorin der vorliegenden Arbeit errechnete Summenwert von  $\geq 30$  während der  $\alpha$ -Interferontherapie. Anhand dieser Grenzwerte konnten 75% derjenigen Patienten, die im Verlauf der Therapie in psychiatrische Einrichtungen aufgenommen werden mußten oder wegen schwerster depressiver Symptomatik abbrechen mußten, identifiziert werden.

## 12. Literaturverzeichnis

- Adda J (1902): *L'ictère émotif, Thèse pour le Doctorat en Médecine*. Thèse de Paris. Zitiert nach Leyendecker (1990)
- Ader R: Presidential address: Psychosomatic and psychoimmunologic research. *Psychosom Med* 42;3 (1980) 307-21
- Ader R, Cohen N (1981): *Psychoneuroimmunology*. San Diego: Academic Press
- Ader R: Historical Perspectives on Psychoneuroimmunology. In Friedman H, Klein TW, Friedman AL (Hrsg.): *Psychoneuroimmunology, Stress, and Infection*. New York: CRC Press (1996)
- Ahmed A, Keeffe EB: Treatment strategies for chronic hepatitis C: update since the 1997 National Institutes of Health Consensus Development Conference. *J Gastroenterol Hepatol* 14 Suppl (1999) S12-8
- Alexander L (1950): *Psychosomatic medicine*. Deutsch: *Psychosomatische Medizin*. Berlin-New York: De Gruyter
- Alter MJ, Mast EE: The epidemiology of viral hepatitis in the United States. *Gastroenterol Clin North Am* 23;3 (1994) 437-55
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (1997): *Arzneiverordnungen: Ratschläge für Ärzte und Studenten*. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag
- Ballieux RE: The Mind and the Immune System. *Theor Med* 15;4 (1994) 387-95
- Bartholomew U, Klapp BF, Leyendecker B, Scheer JW: Depressivität und Selbstwertgefühl bei Patienten mit akuter Virushepatitis. *Psychother Psychosom Med Psychol* 41;9-10 (1991) 354-61
- Bartrop RW, Lazarus L, Luckhurst E, Kiloh L: Depressed lymphocyte function after bereavement. *Lancet* 16;1 (1977) 834-6
- Besedovsky HO, Sorkin E: Network of immune-neuroendocrine interactions. *Clin Exp Imm* 27 (1977) 1-12
- Bluthé RM, Crestani F, Keeleym KW, Dantzer R: Mechanisms of the behavioral effects of interleukin 1. *Annals of the New York Academy of Sciences* 650 (1992) 268-274
- Bodenheimer HC Jr., Lindsay KL, Davis GL, Lewis JH, Thung SN, Seeff LB: Tolerance and efficacy of oral ribavirin treatment of chronic hepatitis C: a multicenter trial. *Hepatology* 26;2 (1997) 473-7
- Bonkovsky HL, Woolley JM: Reduction of health-related quality of life in chronic hepatitis C and improvement with interferon therapy. The Consensus Interferon Study Group. *Hepatology* 29;1 (1999) 264-70
- Botez MI, Dinu R, Nanulescu M: Troubles neuropsychiques et données morpgo-pathologiques dans l'hépatite aigue infectieuse. *Acta Neurol Psychiatr hellen* 5 (1966) 1-14, zitiert nach Leyendecker (1990)
- Bowlby J: Effects on behaviour of disruption of an affectional bond. *Eugen Soc Symp* 4 (1968) 94-108
- Bresci G, Parisi G, Banti S, Capzia A: Re-treatment of interferon-resistant patients with chronic hepatitis C with interferon-alpha. *J Viral Hepat* 2;3 (1995) 155-8
- Brillanti S, Folli M, Di Tomaso M, Gramantieri L, Masei C, Bolondi L: Pilot study of triple antiviral therapy for chronic hepatitis C in interferon alpha non-responders. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 31;2 (1999) 130-4
- Brillanti S, Garson J, Folli M, Whitby K, Deaville R, Miglioli M, Masci C, Barbara L: A pilot study of combination therapy with ribavirin plus interferon alfa for interferon alfa-resistant chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 107;3 (1994) 812-7
- Brouwer JT, Hansen BE, Niesters HGM, Schalm SW: Early prediction of response in interferon monotherapy and in interferon-ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C: HCV RNA at 4 weeks versus ALT. *J Hepatol* 30;2 (1999) 192-8
- Bunney WE Jr, Davis JM: Norepinephrine in depressive reactions. A review. *Arch Gen Psychiatry* 13;6 (1965) 483-94
- Caliezi JM: Die Hepatitis, eine Ausweichkrankheit bei bewußter Verzweiflung suizidaler Tiefe? (Depressionsersatz). *Schweiz Rundschau Med* 61 (1980) 1620-8
- Canonica PG, Kende M, Huggins JW: The toxicology and pharmacology of ribavirin in experimental animals. In Smith RA, Knight V, Smith JAD (Hrsg.): *Clinical application of ribavirin*. Orlando: Academic Press (1984)
- Caporaso N, Romano M, Marmo R, DeSio I, Morisco F, Minerva S, Coltari M: Hepatitis C infection is an additive risk factor for development of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 12;3 (1991) 367-71
- Capuron L, Ravaud A: Prediction of the Depressive Effects of Interferon Alfa Therapy by the Patient's Initial Affective State. *N Eng J Med* 340;17 (1999) 1370

- Caravati CM: Posthepatitis Syndrome. *Southern Medical Journal* 37 (1944) 251-7
- Choo QL, Weiner AJ, Overby LR, Kuo G, Houghton M, Bradley DW: Hepatitis C virus: The major causative agent of viral non-A, non-B hepatitis. *British Med Bulletin* 46;2 (1990) 423-41
- Cohen JJ: Individual Variability and Immunity. *Brain, Behaviour, and Immunity* 13;2 (1999) 76-9
- Conjeevaram HS: Etiology of Hepatitis C: A Reassessment. *Am J Gastroent* 94;5 (1999) 1135-6
- Cooke RG, Warsh JJ, Hassey GM, McLaughlin BJ et al.: Epstein-Barr virus antibodies and severity of depression. *Biol Psychiatry* 29 (1991) 621-3
- Coppen AJ, Doogan DP: Serotonin and its place in the pathogenesis of depression. *J Clin Psychiatry* 49 Suppl (1988) 4-11
- Córdoba J, Camps J, Esteban JI: The Clinical Picture of Acute and Chronic Hepatitis C. In Reesink HW (ed): *Hepatitis C Virus*. Curr Stud Hematol Blood Transf. Basel: Karger (1994)
- Cornberg M, Wedemeyer H, Manns MP: Hepatitis C: therapeutic perspectives. *Forum (Genova)* 11;2 (2001) 154-62
- Dalakas MC, Mock V, Hawkins MJ: Fatigue: Definition, Mechanisms, and Paradigms for Study. *Semin Oncol* 25;1 Suppl 1 (1998) 48-53
- Debove M: Forme tardive de l'ictère émotif. *Gazette hebdomadaire de Médecine et de Chirurgie*. 33, 48 (1901) 385-7, zitiert nach Leyendecker (1990)
- DiBisceglie AM, Goodman ZD, Ishak KG, Hoofnagle JH, Melpolder JJ, Alter HJ: Long-term clinical and histopathological follow-up of chronic posttransfusion hepatitis. *Hepatology* 14;6 (1991) 969-74
- DiBisceglie AM, Shindo M, Fong TL, Fried MW, Swain MG, Bergasa NV, Axiotis CA, Waggoner JG, Park Y, Hoofnagle JH: A pilot study of ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Hepatology* 16;3 (1992) 649-54
- DiBisceglie AM, Hoofnagle JH, Krawczynski K: Changes in hepatitis C virus antigen in liver with antiviral therapy. *Gastroenterology* 105;3 (1993) 858-62
- DiBisceglie AM, Bacon BR, Kleiner DE, Hoofnagle JH: Increase in hepatic iron stores following prolonged therapy with ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 21;6 (1994) 1109-12
- DiBisceglie AM, Conjeevaram HS, Fried MW, Sallie R, Park Y, Yurdaydin C, Swain M, Kleiner DE, Mahaney K, Hoofnagle JH: Ribavirin as therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 123;12 (1995) 897-903
- Dietrich DE, Schedlowski M, Bode L, Ludwig H, Emrich HM: A viro-psycho-immunological disease-model of a subtype affective disorder. *Pharmacopsychiatry* 31;3 (1998) 77-82
- Dooley JS, Davis GL, Peters M, Waggoner JG, Goodman Z, Hoofnagle HJ: Pilot study of recombinant human alpha-interferon for chronic type B hepatitis. *Gastroenterology* 90;1 (1986) 150-7
- Dries V, von Both I, Müller M, Gerken G, Schirmacher P, Odenthal M, Bartenschlager R, Drebber U, Meyer zum Büschenfelde K-H, Dienes HP: Detection of Hepatitis C Virus in Paraffin-Embedded Liver Biopsies of Patients Negative for Viral RNA in Serum. *Hepatology* 29;1 (1999) 223-9
- Dunbar HF, Wolfe TP, Rioch JM: Psychiatric aspects of medical problems: the psychic component of the disease process (including convalescence) in cardiac, diabetic and fracture patients. *Amer J Psychiatr* 93 (1936) 649-79
- Dunn AJ: Psychoneuroimmunology, Stress and Infection. In Friedman H, Klein TW, Friedman AL (Hrsg.): *Psychoneuroimmunology, Stress, and Infection*. New York: CRC Press (1996)
- Dusheiko G, Main J, Thomas H, Reichard O, Lee C, Dhillon A, Rassam S, Fryden A, Reesink H, Bassendine M, Norkrans G, Cuypers T, Lelie N, Telfer P, Watson J, Weegink C, Sillikens P, Weiland O: Ribavirin treatment for patients with chronic hepatitis C: results of a placebo-controlled study. *J Hepatol* 25;5 (1996) 591-8
- Dusheiko G: Side Effects of Alpha Interferon in Chronic Hepatitis C. *Hepatology* 26;3 Suppl 1 (1997) 112S-121S
- Dusheiko GM: Hepatocellular carcinoma associated with chronic viral hepatitis. Aetiology, diagnosis and treatment. *British Med Bulletin* 46;2 (1990) 492-511
- Dusheiko GM: Virology and sequence variation of hepatitis C: clinical significance. In Soni P, Dusheiko GM, Harrison TJ, Dhillon AP: Genetic diversity of hepatitis C virus: implications for pathogenesis, treatment, and prevention. Grand round. *Lancet* 345;8949 (1995) 562-6
- Eaton WW, Kessler LG: Rates of symptoms of depression in a national sample. *Am J Epidemiol* 114;4 (1981) 528-38
- Efendiev EM: Neuropsychische Störungen bei der Hepatitis epidemica. *Terap Arch Moskva* 8 (1956) 71. Zitiert bei Kipshagen (1975)

- Fattovich G, Giustina G, Favarato S, Ruol A: A survey of adverse events in 11,241 patients with chronic viral hepatitis treated with alfa interferon. *J Hepatol* 24;1 (1996) 38-47
- Felten DL, Felten SY, Bellinger DL, Carlson SL, Ackerman KD, Madden KS, Olschowski JA, Livnat S: Noradrenergic sympathetic neural interactions with the immune system: Structure and function. *Immunological Reviews* 100 (1987) 225-60
- Fichter MM, Narrow WE, Roper MT, Rehm J, Elton M, Rae DS, Lcoke BZ, Regier DA: Prevalence of mental illness in Germany and the United States. Comparison of the Upper Bavarian Study and the Epidemiologic Catchment Area Program. *J Nerv Ment Dis* 184;10 (1996) 598-606
- Fong TL, Fried MW, Clarke-Platt J: A Pilot Study of Rimantadine for Patients With Chronic Hepatitis C Unresponsive to Interferon Therapy. *Am J Gastroenterol* 94;4 (1999) 990-3
- Foster GR, Goldin RD, Thomas HC: Chronic Hepatitis C Virus Infection Causes a Significant Reduction in Quality of Life in the Absence of Cirrhosis. *Hepatology* 27;1 (1998) 209-12
- Frerichs FT (1858): *Klinik der Leberkrankheiten*. Band 2. Braunschweig. (zitiert nach Bartholomew 1991)
- Freud S (1938): Die Ichspaltung im Abwehrvorgang. In: *Gesammelte Werke* (1950) Band 17, London: Imago
- Frey W, Tonietti F: Der Einfluß der vegetativen Nerven auf die Milz und die Lymphocyten des Blutes. *Zeitschrift für die gesamte Experimentelle Medizin* 44 (1925) 597-608
- Fried MW, Hoofnagle JH: Therapy of hepatitis C. *Semin Liver Dis* 15;1 (1995) 82-91
- Friedberg E: Über den Einfluß des vegetativen Nervensystems auf das weiße Blutbild. *Monatszeitschrift für Kinderheilkunde* 18 (1920) 432-42
- Gale M Jr, Kwiciszewski B, Dossett M, Nakao H, Katze MG: Antiapoptotic and Oncogenic Potentials of Hepatitis C Virus Are Linked to Interferon Resistance by Viral Repression of the PKR Protein Kinase. *J Virol* 73;8 (1999) 6506-16
- Gidaly M, Gorgan V, Iepureanu A, Sirbu A, Schuster N: Neuro-Psychische Erscheinungen bei der Hepatitis infectiosa. *Z Ges Inn Medizin* 19 (1964) 519-22
- Green MD, Locke SE: The immune system and its control: a possible model in herpes virus infections. *J Clin Psychopharmacol* 8;1 (1988) 68-9
- Groddeck G (1932): *Das Buch vom Es. Psychoanalytische Briefe an eine Freundin*. Frankfurt, Berlin: Ullstein
- Gulley LR, Nemeroff CB: The neurobiological basis of mixed depression-anxiety status. *J Clin Psychiatry* 54 Suppl (1993) 16-9
- Häfner H, Freyberger H: Ikterus als psychosomatisches Krankheitsbild. *Z Psychother Med Psychol* 5 (1955) 107-18
- Hatiegan J: Untersuchungen über die Adrenalinwirkung auf die weißen Blutzellen. *Wiener Klin Wochenschrift* 30 (1917) 1541-1547
- Hautzinger M, Bailer M (1993): *ADS, Allgemeine Depressions Skala*. Weinheim: Beltz Test GmbH
- Hautzinger M: Das Beck-Depressionsinventar (BDI) in der Klinik. *Nervenarzt* 62;11 (1991) 689-96
- Herold G (1995): *Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung*. Köln: Gerd Herold
- Hoofnagle HJ, Davis GL, Pappas SC, Hanson RG, Peters M, Avigan MI, Waggoner JG, Jones EA, Seeff JB: A short course of prednisolone in chronic type B hepatitis. Report of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 104;1 (1986a) 12-7
- Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, Rustgi V, DiBisceglie A, Peters M, Waggoner JG, Park Y, Jones EA: Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha-interferon. A preliminary report. *N Engl J Med* 315;25 (1986b) 1575-8
- Hoofnagle JH, Lau D, Conjeevaram H, Kleiner D, DiBisceglie AM: Prolonged therapy of chronic hepatitis C with ribavirin. *J Viral Hepat* 3;5 (1996) 247-52
- Hoofnagle JH: Hepatitis C: The Clinical Spectrum of Disease. *Hepatology* 26;3 Suppl 1 (1997) 15S-20S
- Hopf U, Moller B, Kuther D, Stemerowicz R, Lobeck H, Ludtke-Handjery A, Walter E, Blum HE, Roggendorf M, Deinhardt F: Long-term follow-up of posttransfusion and sporadic chronic hepatitis nonA, nonB and frequency of circulating antibodies to hepatitis C virus (HCV). *J Hepatol* 10;1 (1990) 69-76
- Huebschmann H: Über den Bedeutungsgehalt von Eßstörungen bei inneren Erkrankungen (Tuberkulose und Hepatitis). In: Meyer JE, Feldmann H (Hrsg.): *Anorexia nervosa Symposium Sonderdruck*. Stuttgart (1965) S.142-6
- Inglot AD, Leszek J, Piasecki E, Sypula A: Interferon responses in schizophrenia and major depressive disorders. *Biol Psychiatry* 35;7 (1994) 464-73
- Irwin M, Caldwell C, Smith TL, Brown S, Schuckit MA, Gillin C: Major Depressive Disorder, Alcoholism, and Reduced Natural Killer Cell Cytotoxicity. *Arch Gen Psychiatry* 47 (1990) 713-9



- Janssen HL, Brouwer JT, van der Mast RC, Schalm SW: Suicide associated with alfa-interferon therapy for chronic viral hepatitis. *J Hepatol* 21;2 (1994) 241-3
- Johnson EM: Developmental toxicity and safety evaluations of ribavirin. *Pediatr Infect Dis J* 9;9 Suppl (1990) S85-7
- Kakumu S, Yoshioka K, Wakita T, Ishikawa T, Takayanagi M, Higashi Y: A pilot study of ribavirin and interferon beta for the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 105;2 (1993) 507-12
- Kalk H, Wildhirt E: Die posthepatische Hyperbilirubinämie. *Z Klin Med* 153 (1955) 354-87
- Kanai K, Kako M, Okamoto H: HCV genotypes in chronic hepatitis C and response to interferon. *Lancet* 339;8808 (1992) 1543
- Kasl SV, Evans AS, Niedermann JC: Psychosocial risk factors in the development of infectious mononucleosis. *Psychosom Med* 41;6 (1979) 445-66
- Kayser FH: Erreger viraler Infektionskrankheiten. In Kayser FH, Bienz KA, Eckert J, Lindenmann J: *Medizinische Mikrobiologie*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag (1989)
- Kemeny ME, Laudenslager ML: Beyond Stress: The Role of Individual Difference Factors in Psychoneuroimmunology. *Brain, Behaviour, and Immunity* 13;2 (1999) 73-5
- Kennedy S: Herpes Virus Infection and Psychoneuroimmunology. In Friedman H, Klein TW, Friedman AL (Hrsg.): *Psychoneuroimmunology, Stress, and Infection*. New York: CRC Press (1996)
- Kiecolt-Glaser JK, Ricker D, George J, Messick G, Speicher CE, Garner W, Glaser R: Urinary Cortisol Levels, Cellular Immunocompetency, and Loneliness in Psychiatric Inpatients. *Psychosom Med* 46;1 (1984) 15-23
- Kipshagen H (1975): *Psychische Veränderungen bei der akuten Virushepatitis in einer Verlaufsstudie mit dem MMPI-Saarbrücken-Persönlichkeitstest*. Dissertationsschrift München
- Kiyosawa K, Furuta S: Hepatitis C Virus and Hepatocellular Carcinoma. In Reesink HW (ed): *Hepatitis C Virus*. Curr Stud Hematol Blood Transf. Basel: Karger (1994)
- Klosterhalfen W, Klosterhalfen S: Psychoimmunologie. In Adler RH, Herrmann JM, Köhle K, Schonecke OW, Uexküll T.v., Wesiak W (Hrsg.): *Psychosomatische Medizin* (5. Neubearbeitete und erweiterte Aufl.) München-Wien-Baltimore: Urban&Schwarzenberg (1996)
- Koff RS: Impaired Health-Related Quality of Life in Chronic Hepatitis C: The How, but Not the Why. *Hepatology* 29;1 (1999) 277-9
- Koh, KB: Emotion and Immunity. Review. *J Psychosom Res* 45;2 (1998) 107-15
- Kronfol Z, Silva J, Greden J, Dembinski S, Gardner R, Carroll B: Impaired Lymphocyte Function in Depressive Illness. *Life Sciences* 33 (1983) 241-7
- Kugler J, Schedlowski M, Schulz, KH (Hrsg.): *Psychoneuroimmunology. How the brain and the immune system communicate with each other*. Lengerich: Pabst Science Publishers (1995)
- Kuschinsky G, Lüllmann H, Mohr K (Hrsg.): *Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*. Stuttgart: Thieme Verlag (1993)
- Lapin IP, Oxenkrug GF: Intensification of the central serotonergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect. *Lancet* 1;7586 (1969) 132-6
- Leibowitz S, Gorman WF: Neuropsychiatric complications of viral hepatitis. *N Engl J Med* 246 (1952) 932-7
- Leyendecker B (1990): *Das klinische Bild der Virushepatitis. Beschwerden, Befunde und Stimmungen im Zusammenhang mit dem Krankheitsverlauf*. Dissertationsschrift Giessen
- Liang TJ: Combination Therapy for Hepatitis C Infection. Editorial. *N Engl J Med* 339;21 (1998) 1549-50
- Licinio J, Kling MA, Hauser P: Cytokines and Brain Function: Relevance to Interferon- $\alpha$ -Induced Mood and Cognitive Changes. *Semin Oncol* 25;1 Suppl 1 (1998) 30-8
- Linn BS, Linn MW: Anxiety and immune responsiveness. *Psychol Research* 49;3 (1981) 969-70
- Lohmann V, Korner F, Koch J, Herian U, Theilmann L, Bartenschlager R: Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line. *Science* 285;5424 (1999) 110-3
- Lyketsos CG, Hoover DR, Guccione M, Senterfitt W, Dew MA, Wesch J, VanRaden MJ, Treisman GJ, Morgenstern H: Depressive Symptoms as Predictors of Medical Outcomes in HIV Infection. *JAMA* 270;21 (1993) 2563-7
- Maes M, Scharpé S, Van Grootel L, Uyttenbroeck W, Cooreman W, Cosyns P, Suy E: Higher  $\alpha$ 1-antitrypsin, haptoglobin, ceruloplasmin and lower retinol binding protein plasma levels during depression: Further evidence for the existence of an inflammatory response during that illness. *J Affect Disord* 24;3 (1992) 183-192

- Maes M, Scharpé S, Meltzer HY, Bosmans E, Suy E, Calabrese J, Cosnys P: Relationships between interleukin-6 activity, acute phase proteins, and function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in severe depression. *Psychiatry Res* 49;1 (1993) 11-27
- Maes M, Meltzer HY, Bosmans E, Bergmans R, Vandoolaeghe E, Ranjan R, Desnyder R: Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6, soluble interleukin-2 and transferrin receptor in major depression. *J Affect Disord* 34;4 (1995a) 301-9
- Maes M, Smith R, Scharpe S: The monocyte-T-lymphocyte hypothesis of major depression. *Psychoneuroendocrinol* 20;2 (1995b) 111-6
- Magyar I (1961): *Erkrankungen der Leber und der Gallenwege* Band 1. Akademie-Verlag, Berlin/DDR
- Mahaney K, Tedeschi V, Maertens G, DiBisceglie AM, Vergalla J, Hoofnagle JH, Sallie R: Genotypic analysis of hepatitis C virus in american patients. *Hepatology* 20;6 (1994) 1405-11
- Maier KP(1995): Hepatitis –Hepatitisfolgen. Praxis der Diagnostik, Therapie und Prophylaxe akuter und chronischer Lebererkrankungen. Stuttgart: Thieme
- Mani N (1965): *Die historischen Grundlagen der Leberforschung Teil I: Die Vorstellungen über Anatomie, Physiologie und Pathologie der Leber in der Antike*. Basel: Schwabe & Co.
- Mani N (1967): *Die historischen Grundlagen der Leberforschung Teil II: Die Geschichte der Leberforschung von Galen bis Claude Bernard*. Basel: Schwabe & Co.
- Manns MP, Cornberg M, Wedemeyer H: Current and future treatment of hepatitis C. *Indian J Gastroenterol* 20 Suppl 1 (2001) C47-51
- Martini GA: *Erkrankungen der Leber und Gallenwege*. In: Gross R, Schölmerich P (Hrsg.): *Lehrbuch der inneren Medizin*. Schattauer, Stuttgart (1982) 693-753
- McHutchinson JG, Poynard T: Combination therapy with interferon plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C. *Semin Liver Dis* 19 Suppl 1 (1999) 57-65
- McHutchinson, J: Hepatitis C advances in antiviral therapy: What is accepted treatment now? *J Gastroent Hepat* 17 (2002) 431-41
- Meyer zum Büschenfelde KH, Hütteroth TH: Lebererkrankungen. In Siegenthaler W, Kaufmann W, Hornbostel H, Waller HD (ed): *Lehrbuch der inneren Medizin*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag (1992)
- Miller AH, Spencer, RL: Immune System and Central Nervous System Interactions. In: Kaplan HI, Sadock BJ (Hrsg.): *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Baltimore: Williams & Wilkins (1995) S.112-27
- Miller GE, Cohen S, Rabin BS, Skoner DP, Doyle WJ: Personality and Tonic Cardiovascular, Neuroendocrine, and Immune Parameters. *Brain, Behaviour, and Immunity* 13;2 (1999) 109-23
- Mitscherlich A (1980): *Ein Leben für die Psychoanalyse*. Frankfurt: Suhrkamp
- Morgagni (1682-1771) zitiert nach Leyendecker 1990 (siehe dort)
- Müller N, Ackenheil M: Psychoneuroimmunology and the cytokine action in the CNS: implications for psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 22;1 (1998) 1-33
- Newman TB: Combination Therapy for Hepatitis C Infection. *N Eng J Med* 340;15 (1999) 1207
- Ning Q, Brown D, Parodo J, Catral M, Fung L, Liu M, Rotstein O et al.: Ribavirin inhibits viral induced macrophage production of TNF, IL-1, the procoagulant fg12 prothrombinase and preserves Th1 cytokine production, but inhibits Th2 cytokine response. *J Immunol* 160;7 (1998) 3487-93
- Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S et al.: Randomized trial of the effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 346;8982 (1995) 1051-5
- O'Connor NT: Interferon beta and suicide in multiple sclerosis. *Lancet* 347;9012 (1996) 1417-8
- Okanoue T, Sakamoto S, Itoh Y, Minami M, Yasui K, Sakamoto M, Nishoji K, Katagishi T, Nakagawa Y, Tada H, Sawa Y, Mizuno M, Kagawa K, Kashima K: Side effects of high-dose interferon therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 25;3 (1996) 283-91
- Osler W (1909): *Lehrbuch der Internen Medizin*. Berlin: Urban & Schwarzenberg
- Otsubo T, Miyaoka H, Kamijima K, Onuki M, Ishii M, Mitamura K: Depression during interferon therapy in chronic hepatitis C patients – a prospective study. *Seishin Shinkeigaku Zasshi* 99;3 (1997) 101-27 [nur abstract: Artikel auf Japanisch]
- Paar GH, Schaefer A, Drexler W: Über das Mitwirken psychosozialer Faktoren bei Ausbruch und Verlauf der akuten Virushepatitis – Bericht über eine Pilotstudie. *Psychother Psychosom Med Psychol* 37;1 (1987) 23-30
- Pappas SC, Hoofnagle HJ, Young N, Straus SE, Jones EA: Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with acyclovir: pilot study. *J Med Virol* 15;1 (1985) 1-9

- Papper S, Handy J: Observations in a "Control" Group of Patients in Psychosomatic Investigation. *New Engl J Med* 255 (1956) 1067-71
- Pares A, Caballeria J, Bruguera M, Torres M, Rodes J: Histological course of alcoholic hepatitis. Influence of abstinence, sex and extent of hepatic damage. *J Hepatol* 2;1 (1986) 33-42
- Patek AJ, Daland GA: The effect of adrenalin injection on the blood of patients with and without spleens. *Am J Med Sci* 190 (1935) 14-22
- Pavuluri MN, Smith M, Luk SL: A neuroimmune hypothesis for the aetiopathology of viral illness and manic depression: a case report of an adolescent. *J Affect Disord* 39;1 (1996) 7-11
- Potain M: De l'ictère émotif. *La semaine médicale*. Paris (1894) S.381-2, zitiert nach Leyendecker (1990)
- Potain M: De l'ictère spasmodique secondaire. *Gazette des Hôpitaux*. Paris (1879) S.834-7, zitiert nach Leyendecker (1990)
- Poynard T, Bedossa P, Chevallier M, Mathurin P, Lemonnier C, Trepo C, Couzigou P, Payen JL, Sajus M, Costa JM: A comparison of three interferon alpha-2b regimens for the long-term treatment of chronic non-A, non-B hepatitis. Multicenter Study Group. *N Engl J Med* 332;22 (1995) 1457-62
- Poynard T, Leroy V, Cohard M, Thevenot T, Mathurin P, Opolon P, Zarski JP: Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: effects of dose and duration. *Hepatology* 24;4 (1996) 778-89
- Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, Bain V, Heathcote J, Zeuzem S, Trepo C, Albrecht J: Randomized trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group. *Lancet* 352;9138 (1998) 1426-32
- Preston H, Wright T: Interferon therapy for hepatitis C. *Lancet* 348;9033 (1996) 973-4
- Purcell R: The Hepatitis C Virus: Overview. *Hepatology* 26;3 Suppl 1 (1997) 11S-14S
- Ramesh R, Munshi A, Panda SK: Prevalence of hepatitis C virus antibodies in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 7;4 (1992) 393-5
- Reichard O, Andersson J, Schvarcz R, Weiland O: Ribavirin treatment for chronic hepatitis C. *Lancet* 337;8749 (1991) 1058-61
- Reichard O, Norkrans G, Frydén A, Braconier J, Sönnernborg A, Weiland O: Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of interferon  $\alpha$ -2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C. *Lancet* 351;9096 (1998) 83-7
- Reichlin S: Neuroendocrine-immune interactions. *N Eng J Med* 329;17 (1993) 1246-53
- Renault PF, Hoofnagle JH, Park Y, Mullen KD, Peters M, Jones DB, Rustgi V, Jones EA: Psychiatric complications of long-term interferon alfa therapy. *Arch Intern Med* 147;9 (1987) 1577-80
- Resch K, Szamel M: Beeinflussung des Immunsystems. In Fülgraff G, Palm D (Hrsg.): *Pharmakotherapie. Klinische Pharmakologie* (9. neubearb. Auflage) Stuttgart: G.Fischer Verlag (1995)
- Roberts RE, Lewinsohn PM, Seeley JR: Screening for adolescent depression: a comparison of depression scales. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 30;1 (1991) 58-66
- Robertson BM: The psychoanalytic theory of depression. Part I – The major contributors. *Can Psychiatr Assoc J* 24,4 (1979) 341-352
- Rodger AJ, Jolley D, Thompson , Lanigan A, Crofts N: The impacts of diagnosis of hepatitis C virus on quality of life. *Hepatology* 30;5 (1999) 1299-1301
- Rose MS (1994): *Die akute Virushepatitis im biopsychosozialen Kontext: Emotionale und immunologische Parameter im Krankheitsverlauf*. Gießen: Verlag der Ferber'schen Universitätsbuchhandlung
- Rose MS, Scholler G, Klapp BF: Biopsychologische Zusammenhänge und Prädiktoren des Krankheitsverlaufs bei der akuten Virushepatitis. *Psychother Psychosom Med Psychol* 47 (1997) 435-445
- Rose MS, Scholler G, Jorres A, Danzer G, Klapp BF: Patients' expressions of complaints as a predictor of the course of acute hepatitis A. *J Psychosom Res* 48;2 (2000) 107-13
- Sadock BJ, Sadock VA (Hrsg.): *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 6. Auflage. New York: Lippincott Williams and Wilkins (1995)
- Sanchez-Tapias JM, Rodes J: Interferon in chronic hepatitis C. *Lancet* 346 Suppl (1995) S11
- Schalm SW, Hansen BE, Chemello L, Bellobuono A, Brouwer JT, Weiland O, Cavalletto L, Schvarcz R, Ideo G, Alberti A: Ribavirin enhances the efficacy but not the adverse effects of interferon in chronic hepatitis C. Meta-analysis of individual patient data from European centers. *J Hepatol* 26;5 (1997) 961-6
- Schedlowski M, Schmidt RE: Streß und Immunsystem. *Naturwissenschaften* 83;5 (1996) 214-20

- Schildkraut JJ: The catecholamine hypothesis of affective disorders. A review of supporting evidence. *Int J Psychiatry* 4;3 (1967) 203-17
- Schleifer SJ, Keller SE, Meyerson AT, Raskin MJ, Davis KL, Stein M: Lymphocyte function in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 41;5 (1984) 484-6
- Schleifer SJ, Keller SE, Siris SG, Davis KL, Stein M: Depression and Immunity. *Arch Gen Psychiatry* 42;2 (1985) 129-33
- Schlesinger M, Yodfat Y: Psychoneuroimmunology, Stress and Disease. In Friedman H, Klein TW, Friedman AL (Hrsg.): *Psychoneuroimmunology, Stress, and Infection*. New York: CRC Press (1996)
- Schoeneich P: Zur Psychogenese der Leber- und Gallenkrankheiten. *Med Klin* (1952) 864-7
- Schulz KH, Ferstl R: Psychoimmunologische Forschung in der Bundesrepublik Deutschland 1987. In: Florin I, Hahlweg K, Haag G, Brack UB, Fahrner EM (Hrsg.): *Perspektive Verhaltensmedizin*. Berlin: Springer (1989)
- Schur K (1955): Zur Metapsychologie der Somatisierung. In: Brede C (1980): *Psychosomatische Medizin* (zitiert nach Bartholomew 1991)
- Schvarcz R, Ando Y, Sonnerborg A, Weiland O: Combination treatment with interferon alfa-2b and ribavirin for chronic hepatitis C in patients who have failed to achieve sustained response to interferon alone: Swedish experience. *J Hepatol* 23 Suppl 2 (1995) 17-21
- Seeff LB: Natural History of Hepatitis C. *Hepatology* 26;3 Suppl 1 (1997) 21S-28S
- Selye H: The evolution of the stress concept. *Amer Scientist* 61 (1973) 692-9
- Seyfarth C (1930): *Strümpell-Seyfarth Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie Innerer Krankheiten*. Band I. Leipzig: F.C.W.Vogel
- Sherlock S: The Post-Hepatitis Syndrome. *Lancet* II (1946) 482-4
- Siegenthaler W, Kaufmann W, Hornbostel H, Waller HD (Hrsg.): *Lehrbuch der inneren Medizin* Thieme Stuttgart: 1992.
- Sluzewska A, Rybakowski J, Bosmans E, Sobieska M, Berghmans R, Maes M, Wiktorowicz K: Indicators of immune activation in major depression. *Psychiatric Research* 64;3 (1996) 161-7
- Smith EM, Blalock JE: Humane lymphocyte production of corticotropin and endorphin-like substances: Association with leukocyte interferon. *Proc Nat Acad Sci USA* 78;12 (1981) 7530-4
- Smith RS: The macrophage theory of depression. *Med Hypotheses* 35 (1991) 298-306
- Solomon GF, Moos RH: Emotions, immunity and disease: A speculative theoretical integration. *Arch Gen Psychiat* 11;657 (1964)
- Song C, Lin A, Bonaccorso S, Heide C, Verkerk R, Kenis G, Bosmans E, Scharpe S, Whelan A, Cosyns P, de Jongh R, Maes M: The inflammatory response system and the availability of plasma tryptophan in patients with sleep disorders and major depression. *J Affect Disord* 49;3 (1998) 211-9
- Song J, Fujii M, Wang F, Itoh M, Hotta H: The NS5A protein of hepatitis C virus partially inhibits the antiviral activity of interferon. *J Gen Virol* 80 (1999) 879-86
- Sternberg E: Emotions and disease: From balance of humors to balance of molecules. *Nature Medicine* 3;3 (1997) 264-7
- Stokes JF, Owen JR, Holmes EG: Neurological Complications of Infective Hepatitis. *Brit Med J* 2 (1945) 642-4
- Theodor E, Regev A: Disappointing response of chronic C hepatitis to interferon. *Harefuah* 132;6 (1997) 402-3 [nur abstract: Artikel auf Hebräisch]
- Tong MJ, el-Farra NS, Reikes AR, Co RL: Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 332;22 (1995) 1463-6
- Uexküll T.v. (1963): *Grundfragen der psychosomatischen Medizin*. Hamburg: Rowohlt Taschenbuch Verlag
- Uexküll T.v., Wesiak W (1996): Wissenschaftstheorie: ein bio-psycho-soziales Modell. In Adler RH, Herrmann JM, Köhle K, Schonecke OW, Uexküll T.v., Wesiak W (Hrsg.): *Psychosomatische Medizin* (5. Neubearbeitete und erweiterte Aufl.) München-Wien-Baltimore: Urban&Schwarzenberg
- Umber F: Erkrankungen der Leber, der Gallenwege und des Pankreas. In: Bergmann G et al.: *Erkrankungen der Verdauungsorgane – Handbuch der Inneren Medizin*. Band III, Teil 2. Berlin: Springer (1926)
- Ur E, White PD, Grossman A: Hypothesis: Cytokines May be Activated to Cause Depressive Illness and Chronic Fatigue Syndrome. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 241;5 (1992) 317-22
- Valentine AD, Meyers CA, Kling MA, Richelson E, Hauser P: Mood and Cognitive Side Effects of Interferon- $\alpha$  Therapy. *Semin Oncol* 25;1 Suppl 1 (1998) 39-47

- Van der Poel CL, Cuypers HAT, Reesink, HW: Hepatitis C virus six years on. Review article. *Lancet* 344;8935 (1994) 1475-9
- von Eiff AW, Kloska G, Quint H (1967): *Essentielle Hypertonie. Klinik, Psychophysiologie und Psychopathologie*. Stuttgart: Thieme
- von Weizsäcker V (1951): *Fälle und Probleme*. Stuttgart: Enke
- von Wietersheim J, Overbeck A, Kiel K, Kohler T, Jantschek G, Feiereis H: The significance of recurrence-inducing events for patients with chronic inflammatory bowel disease. Results of a prospective longitudinal study over three years. *Psychother Psychosom Med Psychol* 44;2 (1994) 58-64
- von Wietersheim J, Scheib P, Keller W, Osborn W, Pritsch M, Balck F, Fritzsche K, Dilg R, Schmelz-Schumacher E: The effects of psychotherapy on Crohn's disease patients- results of a randomized multicenter study. *Psychother Psychosom Med Psychol* 51;1 (2001) 2-9
- Weigent DA, Blalock JE: Neuroendocrine Peptide Hormones and Receptors in the Immune Response and Infectious Diseases. In Friedman H, Klein TW, Friedman AL (Hrsg.): *Psychoneuroimmunology, Stress, and Infection*. New York: CRC Press (1996)
- Weiss P: Zur Frage des Emotionsicterus. *Berliner Klinische Wochenschrift* (1905) 102-5
- Weissmann MM, Leaf PJ, Holzer CE 3<sup>rd</sup>, Myers JK, Tischler GL: The epidemiology of depression. An update on sex differences in rates. *J AffectDisord* 7;3-4 (1984) 179-88
- Wittkower E: Über affektiv-somatische Veränderungen. II. Mitteilung. Die Affektleukocytose. *Klin Wochenschrift* 8 (1929) 1082
- Wong ML, Bongiorno PB, Rettori V, et al.: Interleukin (IL) 1beta, IL-1 receptor antagonist, IL-10, and IL-13 gene expression in the central nervous system and anterior pituitary during systemic inflammation: Pathophysiological implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 94 (1997) 227-32
- Yoshioka K, Kakumu S, Wakita T et al.: Detection of hepatitis C virus by polymerase chain reaction and response to interferon-alpha therapy: relationship to genotypes of hepatitis C virus. *Hepatology* 16;2 (1992) 293-9
- Younossi ZM, Perrillo RP: The roles of amantadine, rimantadine, ursodeoxycholic acid, and NSAIDs, alone or in combination with alpha interferons, in the treatment of chronic hepatitis C. *Semin Liver Dis* 19 Suppl 1 (1999) 95-102
- Yu MC, Tong MJ, Cousaget P, Ross RK, Govindalajan S, Henderson BE: Prevalence of hepatitis B and C viral markers in black and white patients with hepatocellular carcinoma in the United states. *J Nat Cancer Inst* 82;12 (1990) 1038-41
- Zorn F (1977): *Mars*. München: Fischer
- Zorrilla EP, McKay JR, Luborsky L, Schmidt K: Relation of stressors and depressive symptoms to clinical progression of viral illness. *Am J Psychiatry* 153;5 (1996) 626-35

## **Anhang 1: Fallbeschreibungen**

Um zu veranschaulichen, auf welche Weise es in der vorliegenden Studie bei vier Patienten zu schweren psychiatrischen Nebenwirkungen kam, werden im folgenden die Fallberichte dieser Patienten vorgestellt werden.

### **Fall 1**

Herr A. ist 33 Jahre alt, verheiratet und Vater einer fünfjährigen Tochter. Er brach eine Krankenpflegerausbildung ab, als er vor 13 Jahren an Hepatitis C erkrankte, und ist zur Zeit nicht erwerbstätig. Nach einer milden akuten Phase der Erkrankung ist er beschwerdefrei. Eine Therapie mit  $\alpha$ -Interferon vor 5 Jahren erbrachte keinen dauerhaften Erfolg.

Herr A. beschreibt starke Depressionen, Antriebslosigkeit und Schlafstörungen über die letzten Jahre. Er versuchte vor 10 Jahren und vor 8 Jahren, sich mit Kokain bzw. Schlaftabletten das Leben zu nehmen. Die depressiven Nebenwirkungen des Interferons seien in der zurückliegenden Therapie stark belastend gewesen, doch dieses Mal sei er zuversichtlich, damit umgehen zu können. Suizidgedanken habe er seit der Geburt seiner Tochter nicht mehr zugelassen.

Vor Therapiebeginn erreicht Herr A. 39 Punkte auf der ADS und 26 Punkte im BDI und wird damit als schwer depressiv eingestuft. Er wird dennoch in die Studie aufgenommen und mit der Kombinationstherapie behandelt. Histologisch wird seine Hepatitis als chronisch-aktiv beurteilt. Er ist mit dem Virusgenotyp 2b infiziert. Seine Transaminasen liegen bei 51 U/l (GPT) und 19 U/L (GOT),  $\gamma$ GT bei 50 U/l.

Nach einer Woche Therapie klagt Herr A. über erneut auftretende Suizidgedanken bei schwerer Depressivität und fragt nach der Telefonnummer der psychosomatischen Ambulanz. Seine Schlafstörungen sind nun so massiv, daß er kaum noch schläft, zudem beschreibt er Fieberschübe, Gelenkschmerzen und quälenden Juckreiz.

Nach zwei Wochen Therapie gibt Herr A. an, konkret über einen Suizidversuch mit Kokain nachgedacht zu haben. Er versucht, seine Depressionen mit dem Rauchen von Cannabis zu lindern. Er beschreibt Unstimmigkeiten mit seiner Frau. Der Therapieabbruch wird ihm von dem betreuenden Hepatologen nahegelegt.

Nach vier Wochen Therapie bricht Herr A. auf eigenes Bestreben die Behandlung ab und weist sich nachts selbst über die Kriseninterventionsstelle ein, verläßt die Einrichtung jedoch schon nach einer Stunde. In einem abschließenden Fragebogen gibt er an, er "würde sich umbringen, wenn er es könnte" (BDI). Auf der ACSA setzt er sein Kreuz weit vom untersten Rand entfernt und schreibt daneben: "Die schlimmste und übermegaschlimmste Zeit in meinem Leben". Der ADS-Summenwert beträgt zu diesem Zeitpunkt 33 Punkte. Laborchemisch haben sich seine Leberwerte auf 55 U/l (GPT), 33 U/l (GOT) und 61 U/l ( $\gamma$ GT) verschlechtert. Herr A. begibt sich wenige Tage darauf in ambulante Psychotherapie und wird mit Antidepressiva behandelt. Bei seinem nächsten Besuch 8 Wochen nach Therapiebeginn zeigt er sich deutlich aufgeheitert. Auf der ADS erreicht er nun 26 Punkte, im BDI 25 Punkte und beschreibt sich damit als weniger depressiv als vor Behandlungsbeginn.

## Fall 2

Frau B. ist 36 Jahre alt, geschieden, und lebt zusammen mit ihrem Freund. Sie arbeitet als Altenpflegerin, bemüht sich aber, die Stelle zu wechseln, da sie nach eigenen Angaben die Nacht- und Wochenendarbeit nicht mehr verkraftet. Es wird vermutet, daß sie im Rahmen ihrer Tätigkeit vor 4 Jahren mit dem Hepatitis-C-Virus infiziert wurde. Vor 18 Jahren erwarb sie während der Ausbildung eine Hepatitis B, die inzwischen ausgeheilt ist. Sie gibt an, depressive Stimmungen zu kennen, glaubt aber nicht, daß sie besonders depressiv sei. Vor Therapiebeginn erreicht sie auf der ADS 23 Punkte, im BDI ebenfalls 23 Punkte, wird also als depressiv eingestuft. Histologisch wird eine chronisch-persistierende Hepatitis C mit dem Virusgenotyp 1a und Enzymwerten von 28 U/l (GPT), 13 U/l (GOT) und 11 U/l ( $\gamma$ GT) festgestellt. Frau B. wird als nicht vorbehandelte Patientin randomisiert und der Kombinationstherapie zugeteilt.

Nach einer Woche Therapie klagt Frau B. über eine "depressive Phase", fühlt sich antriebslos und matt. Sie arbeitet nicht, verbringt ihre Zeit zu Hause und wird von ihrem Freund kritisiert, sie sei faul. Sie hat Kontakt zu einer Selbsthilfegruppe der Deutschen Leberhilfe aufgenommen und hofft, dort auf mehr Verständnis für ihre Lage zu treffen.

Nach vier Wochen Therapie scheint eine gewisse Stabilisierung einzutreten: Frau B. hat eine andere Stelle angeboten bekommen, auf der sie mit Büroarbeit beschäftigt sein wird. Sie beschreibt sich als launenhaft und labil und sagt, manchmal "kenne sie sich gar nicht wieder". Hepatologisch werden Enzymwerte im Normbereich gemessen: 13 U/l (GPT), 7 U/l (GOT) und 9 U/l ( $\gamma$ GT). Auf der ADS erreicht Frau B. 37 Punkte.

Nach acht Wochen Therapie klagt Frau B. über starke Unruhe, Neigung zum Weinen und Gewichtsverlust. Sie fühlt sich "am Rande eines Nervenzusammenbruchs" und berichtet über ein "Komplott" ihrer Arbeitgeber und des Personalrates, um sie auszubeuten. Sie bittet einen Anwalt um Hilfe wegen ihrer Arbeitssituation und sucht eine Psychologin auf.

12 Wochen nach Therapiebeginn erscheint die Patientin nicht in der Sprechstunde, schickt aber einen Brief, in dem sie von einem dreiwöchigen stationären Klinikaufenthalt "wegen massiver Nebenwirkungen" berichtet. Sie hat ihre Therapie nach 9 Behandlungswochen abgebrochen. In der Liste der "Nebenwirkungen die zur Aufnahme führten", führt sie unter anderem auf:

"Erbarmungswürdiger seelischer Zustand; totale psychische Erschöpfung; totale Vergesslichkeit; Gedächtnisstörungen; Depression; ich konnte nichts mehr essen; ich konnte mich überhaupt nicht mehr konzentrieren; ich konnte nicht mehr schlafen; Suizidgedanken; ständige Übelkeit; ich konnte nicht mehr arbeiten; keine Merkfähigkeit; Geschmacksstörungen; allergische Reaktionen an der Haut; Durchfall/Verstopfung; totale Unruhe; konnte mich überhaupt nicht entspannen oder abschalten; Sprachstörungen".

Im beiliegenden Fragebogen erreicht sie 30 Punkte auf der ADS und 35 Punkte im BDI.

### Fall 3

Herr C. ist 28 Jahre alt, ledig, und lebt mit seiner Freundin zusammen. Er arbeitet bei einem Wachdienst, ist aber seit 4 Monaten wegen seiner Hepatitis C krankgeschrieben. Diese erwarb er wahrscheinlich im Rahmen seines früheren Mißbrauchs von intravenösen Drogen, von denen er seit dem Alter von 13 Jahren 9 Jahre lang abhängig war. In dieser Zeit lebte er wegen der Abweisung durch die Eltern teilweise auf der Straße.

Er erinnert sich an eine akute ikterische Phase vor 7 Jahren. Die allgemeine Müdigkeit, Abgeschlagenheit und "Knochenschmerzen" begannen erst vor ca. 4 Jahren. Während eines Aufenthalts in der Untersuchungshaft wegen Beschaffungskriminalität versuchte Herr C., sich zu erhängen, wurde aber rechtzeitig aufgefunden und überlebte.

Herr C. schätzt seine Stimmungslage als labil ein und hat daher Angst vor den möglichen depressiven Nebenwirkungen der Interferontherapie. Er erreicht vor Behandlungsbeginn einen Summenwert von 20 Punkten auf der ADS, 26 im BDI.

Histologisch wird eine chronisch-aktive Form der Hepatitis C festgestellt, die Infektion erfolgte mit dem Virusgenotyp 1a. Seine Enzymwerte sind mit 585 U/l (GPT), 189 U/l (GOT) und 86 U/l ( $\gamma$ GT) die höchsten des gesamten Kollektivs. Er wird als nicht-vorbehandelter Patient randomisiert und der Monotherapie mit Interferon zugeteilt.

Nach einer Woche Therapie klagt Herr C. nur wenig über grippeartige Nebenwirkungen, es sei "insgesamt aushaltbar". Er genießt sogar die arbeitsfreie Zeit und verbringt große Teile des Tages an der frischen Luft.

Nach knapp zwei Wochen Therapie wird Herr C. nachts auf eine psychiatrische Überwachungsstation aufgenommen, nachdem er sich nach einem Streit mit seiner Freundin seine drei restlichen Interferonspritzen á 3 MU auf einmal injiziert hat. Er "kann sich selbst nicht verstehen", "wollte doch nur abschalten", wirkt insgesamt sehr labil und aufgewühlt. Er äußert Ängste vor erneutem Drogenkontakt, der ihm durch einen Bekannten nahegebracht wird, und kündigt an, sich umbringen zu wollen, falls er wieder in die Abhängigkeit geraten sollte. Durch seine lange Krankschreibung gebe es zudem eine "Vorverhandlung wegen Rausschmiß" aus seiner Arbeitsstelle. Er sucht Hilfe bei einer Psychologin und macht Gebrauch von einem Krisentelefon. Obwohl er selber die Therapie fortsetzen möchte, sofern er von nun an nicht selbst spritzen muß, wird die Behandlung abgebrochen.

Bei seinem nächsten Besuch drei Wochen nach Therapiebeginn hat Herr C. mit einer Psychotherapie begonnen und befindet sich nach eigener Einschätzung in einer Trennung von seiner Partnerin. Leider werden keine weiteren Fragebögen von ihm ausgefüllt, so daß Werte von ADS und BDI zu diesem Zeitpunkt fehlen. Hepatologisch werden 4 Wochen nach Therapiebeginn Enzymwerte von 30 U/l (GPT), 17 U/l (GOT) und 41 U/l ( $\gamma$ GT) gemessen. Diese steigen jedoch nach Therapieabbruch wieder an und erreichen 8 Wochen nach Behandlungsbeginn wieder Werte von 509 U/l (GPT), 166 U/l (GOT) und 34 U/l ( $\gamma$ GT).



#### Fall 4

Frau D. ist 35 Jahre alt, lebt seit 4 Jahren von ihrem Ehemann getrennt und arbeitet als Schreibkraft in einer Bank. Sie war vor 21 Jahren mit einem Drogenabhängigen liiert und erwarb in diesem Zusammenhang eine Hepatitis B, die inzwischen ausgeheilt ist. Vor 4 Jahren wurde bei einer akuten ikterischen Erkrankung eine Hepatitis C festgestellt, ohne daß der Infektionsweg bekannt geworden wäre. Sie selber hat zu keiner Zeit intravenöse Drogen konsumiert. Die hyporektische Patientin berichtet über eine Phase schwerer Niedergeschlagenheit vor wenigen Monaten. Auf der ADS gibt Frau D. 14 Punkte an, im BDI 5 Punkte. Damit wird sie als nicht depressiv eingestuft.

Die hepatologische Beurteilung dokumentiert eine chronisch-aktive Form der Hepatitis C, die Infektion erfolgte mit dem Virusgenotyp 2b. Die Enzymwerte erreichen 30 U/l (GPT), 23 U/l (GOT) und 15 U/l ( $\gamma$ GT). Die Patientin ist nicht vorbehandelt, wird randomisiert und der Monotherapie mit Interferon zugeteilt.

In den ersten 8 Wochen der Behandlung klagt Frau D. hauptsächlich über grippeartige Symptome, Gewichtsverlust und Erschöpfung. Sie zeigt aber großen Durchhaltewillen, auch wenn sie sich wegen ihres Zustandes beurlauben läßt. Der nach 4 Wochen erhobene ADS-Summenwert beläuft sich auf 6 Punkte. Ihre Leberwerte befinden sich nach 4 Wochen mit 10 U/l (GPT), 12 U/l (GOT) und 13 U/l ( $\gamma$ GT) im Normbereich.

Nach 10 Wochen Therapie konsumiert Frau D. nach einem Streit mit ihrem Freund exzessiv viel Alkohol und schließt sich daraufhin drei Tage lang in ihrer Wohnung ein und verbringt diese mit diskonnektiertem Telefon und heruntergelassenen Rolläden. Dann kommt sie von selbst in die Ambulanz der psychosomatischen Abteilung und wird von dort an die psychiatrische Station eines Krankenhauses weitergeleitet. Sie verbringt nur eine Nacht dort, da sie sich schlecht betreut fühlt. Sie hat große Angst, daß ihre Interferontherapie abgebrochen werden könnte. Nach Beratung mit den betreuenden Ärzten wird diese daraufhin in halber Dosierung fortgesetzt.

Nach 12 Wochen Therapie gibt Frau D. 42 Punkte auf der ADS und 44 Punkte im BDI an. Ihre Leberwerte befinden sich weiterhin im Normbereich.

Die depressive Symptomatik sowie die starke Gewichtsabnahme bleiben auch im weiteren Verlauf erhalten, bis Frau D. nach 24 Wochen Therapie erstmals angibt, wieder hoffnungsfroher zu sein. Sie beginnt, wieder einen normalen Appetit zu entwickeln. In den Gesprächen zeigt sie häufig Interesse an einer psychotherapeutischen Behandlung, sieht sich jedoch nicht in der Lage, ihre weiter bestehende Kontaktabneigung zu überwinden.

Nach 32 Wochen wird die Therapie abgebrochen, da Frau D. mehrere Wochen lang über ein Ohrgeräusch klagte. Nach wenigen Wochen wird der zuvor negative Virusnachweis wieder positiv.

## Anhang 2: Abkürzungsverzeichnis

ACSA	Anamnestic Comparative Self Assessment
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADS	Allgemeine Depressions Skala
AGP	$\alpha$ -acid glykoprotein
AK	Antikörper
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMA	Antimitochondriale Antikörper
ANA	Antinukleäre Antikörper
Anti-HBc-AK	Antikörper gegen das Hepatitis B "core" Antigen
AP	Alkalische Phosphatase
APA	American Psychiatric Association
APP	Akute-Phase-Proteine
AST	Aspartat-Aminotransferase
BB	Blutbild
BDI	Beck Depressions Inventar
BSF	Berliner Stimmungsfragebogen
CAA	competing amino acids
CES-D	Center for Epidemiological Studies Depression Scale
CHE	Cholinesterase
CML	Chronische Myeloische Leukämie
CRF	Corticotropin Releasing Factor
CRP	C-reaktives Protein
df	Degrees of Freedom; Freiheitsgrade
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSM-III-R	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3.Revision
EBV	Ebstein-Barr-Virus
ELISA	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
GBB	Giessener Beschwerde Bogen
GLDH	Glutamat-Dehydrogenase
GOT	Glutamat Oxalat Transaminase
GPT	Glutamat Pyruvat Transaminase
GTP	Guanosin-Tri-Phosphat
$\gamma$ GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
HAV, HCV, HBV	Hepatitis A, B bzw. C Virus
HBsAg	Hepatitis B "surface" Antigen
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HPA	Hypothalamus-Hypophysen-Achse (Hypophyse = pituitary gland)
HRQOL	Health Related Quality of Life
HRSD	Hamilton Rating Scale for Depression
HTA	Hypothalamus-Thyroidea-Achse (Thyroidea = Schilddrüse)
ICD-10	International Classification of Diseases
IFN	Interferon
IL	Interleukin
ISDR	Interferon sensitivity defining region
LDH	Laktat-Dehydrogenase
LDL	"low density"-Lipoproteine
MACL	Mood Adjective Check List
MAK	Mikrosomale Antikörper
MHC	Major Histocompatibility Complex
mRNA	Messenger-Ribonukleinsäure
MSF	Mehrdimensionaler Stimmungsfragebogen
MU	Millionen Units
MW	Mittelwert
NANB-Hepatitis	Non-A-Non-B-Hepatitis
NK-Zellen	Natural Killer Zellen
NO	Stickstoffmonoxid

NS	Non-Struktur-Proteine
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
PCR	Polymerase Chain Reaction
PKR	Proteinkinase
PNI	Psychoneuroimmunologie
PTH-	Posttransfusions-
RIBA	recombinant immunoblot assay
RNA	Ribonukleinsäure
RSV	Respiratory Syncytial Virus
SD	Standardabweichung
sIL-6R, sIL-2R	soluble interleukin receptor (2 bzw. 6)
STH	Somatotropes Hormon (Wachstumshormon)
sTNFR	Löslicher Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor
T3, T4	Trijodthyronin, Thyroxin
TAK	Thyreoglobulin-Antikörper
TBG	Thyroxinbindendes Globulin
TfR	Transferrinrezeptor
TNF	Tumornekrosefaktor
TPZ	Thromboplastinzeit
TRAK	TSH-Rezeptor-Antukörper
TSH	Thyroidea (Schilddrüse) Stimulierendes Hormon
U	Units = Einheiten
ZNS	Zentrales Nervensystem

### Anhang 3: Die Allgemeine Depressions Skala (ADS)

Während der letzten Woche...

	selten o. überhaupt nicht 0 ( $< 1$ Tag)	manchmal 1 (1-2 Tage)	öfters 2 (3-4 Tage)	meistens, die ganze Zeit 3 (5-7 Tage)
01. haben mich Dinge beunruhigt, die mir sonst nichts ausmachen				
02. konnte ich meine trübsinnige Laune nicht loswerden, obwohl mich meine Freunde/ Familie versuchten, aufzumuntern				
03. hatte ich Mühe, mich zu konzentrieren				
04. war ich deprimiert/niedergeschlagen				
05. war alles anstrengend für mich				
06. dachte ich, mein Leben ist ein einziger Fehlschlag				
07. hatte ich Angst				
08. habe ich schlecht geschlafen				
09. war ich fröhlich gestimmt				
10. habe ich weniger als sonst geredet				
11. fühlte ich mich einsam				
12. habe ich das Leben genossen				
13. war ich traurig				
14. hatte ich das Gefühl, daß mich die Leute nicht leiden können				
15. konnte ich mich zu nichts aufraffen				

## Anhang 4: Das Beck'sche Depressions Inventar (BDI)

Sicher können Sie sich vorstellen, daß bei manchen Patienten angesichts der Erkrankung, der Therapie oder auch unabhängig davon die Stimmung deutlich getrübt sein kann. Selbstverständlich gilt dies nicht für alle Fälle. So kann ein Großteil der Fragen keine Bedeutung für Sie besitzen, einige können aber wenigstens zum Teil auf Sie zutreffen.

Der folgende Fragebogen enthält 21 Gruppen von Aussagen. Bitte lesen Sie jede Gruppe sorgfältig durch. Suchen Sie dann die eine Aussage in jeder Gruppe heraus, die am besten beschreibt, wie Sie sich in dieser Woche einschließlich heute gefühlt haben und kreuzen Sie das dazugehörige Feld an. Lesen Sie auf jeden Fall alle Aussagen in jeder Gruppe, bevor Sie Ihre Wahl treffen.

### A

- ☐ Ich bin nicht traurig.
- ☐ Ich bin traurig.
- ☐ Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los.
- ☐ Ich bin so traurig oder unglücklich, daß ich es kaum noch ertrage.

### B

- ☐ Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft.
- ☐ Ich sehe mutlos in die Zukunft.
- ☐ Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann.
- ☐ Ich habe das Gefühl, daß die Zukunft hoffnungslos ist, und daß die Situation nicht besser werden kann.

### C

- ☐ Ich fühle mich nicht als Versager.
- ☐ Ich habe das Gefühl, öfter versagt zu haben als der Durchschnitt.
- ☐ Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich bloß eine Menge Fehlschläge.
- ☐ Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.

### D

- ☐ Ich kann die Dinge genauso genießen wie früher.
- ☐ Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher.
- ☐ Ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung ziehen.
- ☐ Ich bin mit allem unzufrieden oder gelangweilt.

### E

- ☐ Ich habe keine Schuldgefühle.
- ☐ Ich habe häufig Schuldgefühle.
- ☐ Ich habe fast immer Schuldgefühle.
- ☐ Ich habe immer Schuldgefühle.

### F

- ☐ Ich habe nicht das Gefühl, bestraft zu sein.
- ☐ Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden.
- ☐ Ich erwarte, bestraft zu werden.
- ☐ Ich habe das Gefühl, bestraft zu gehören.

## G

- ☐ Ich bin von mir nicht enttäuscht.
- ☐ Ich bin von mir enttäuscht.
- ☐ Ich finde mich fürchterlich.
- ☐ Ich hasse mich.

## H

- ☐ Ich habe nicht das Gefühl, schlechter zu sein als andere.
- ☐ Ich kritisiere mich wegen meiner Fehler und Schwächen.
- ☐ Ich mache mir Vorwürfe wegen meiner Mängel.
- ☐ Ich gebe mir für alles die Schuld, was schiefgeht.

## I

- ☐ Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun.
- ☐ Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun.
- ☐ Ich möchte mich am liebsten umbringen.
- ☐ Ich würde mich umbringen, wenn ich es könnte.

## J

- ☐ Ich weine nicht öfter als früher.
- ☐ Ich weine jetzt mehr als früher.
- ☐ Ich weine jetzt die ganze Zeit.
- ☐ Früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte.

## K

- ☐ Ich bin nicht reizbarer als sonst.
- ☐ Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher.
- ☐ Ich fühle mich dauernd gereizt.
- ☐ Die Dinge, die mich früher geärgert haben, berühren mich nicht mehr.

## L

- ☐ Ich habe nicht das Interesse an Menschen verloren.
- ☐ Ich interessiere mich jetzt weniger für Menschen als früher.
- ☐ Ich habe mein Interesse an anderen Menschen zum größten Teil verloren.
- ☐ Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren.

## M

- ☐ Ich bin so entschlußfreudig wie immer.
- ☐ Ich schiebe Entscheidungen jetzt öfter auf als früher.
- ☐ Es fällt mir schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen.
- ☐ Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen.

## N

- ☐ Ich habe nicht das Gefühl, schlechter auszusehen als früher.
- ☐ Ich mache mir Sorgen, daß ich alt oder unattraktiv aussehe.
- ☐ Ich habe das Gefühl, daß in meinem Aussehen Veränderungen eintreten.
- ☐ Ich finde mich häßlich.

## O

- ☐ Ich kann so gut arbeiten wie früher.
- ☐ Ich muß mir einen Ruck geben, bevor ich eine Tätigkeit in Angriff nehme.
- ☐ Ich muß mich zu jeder Tätigkeit zwingen.
- ☐ Ich bin unfähig zu arbeiten.

## P

- ☐ Ich schlafe so gut wie sonst.
- ☐ Ich schlafe nicht mehr so gut wie früher.
- ☐ Ich wache 1-2 Stunden früher auf als sonst, und es fällt mir schwer, wieder einzuschlafen.
- ☐ Ich wache mehrere Stunden früher auf als sonst und kann nicht mehr einschlafen.

## Q

- ☐ Ich ermüde nicht stärker als sonst.
- ☐ Ich ermüde schneller als früher.
- ☐ Fast alles ermüdet mich.
- ☐ Ich bin zu müde, um etwas zu tun.

## R

- ☐ Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst.
- ☐ Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher.
- ☐ Mein Appetit hat stark nachgelassen.
- ☐ Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr.

## S

- ☐ Ich habe in letzter Zeit kaum abgenommen.
  - ☐ Ich habe mehr als 2 Kilo abgenommen.
  - ☐ Ich habe mehr als 5 Kilo abgenommen.
  - ☐ Ich habe mehr als 8 Kilo abgenommen.
- Ich esse absichtlich weniger, um abzunehmen: ☐ ja ☐ nein

## T

- ☐ Ich mache mir keine größeren Sorgen um meine Gesundheit als sonst.
- ☐ Ich mache mir Sorgen über körperliche Probleme, wie Schmerzen, Magenbeschwerden oder Verstopfung.
- ☐ Ich mache mir große Sorgen über gesundheitliche Probleme, so daß es mir schwerfällt, an etwas anderes zu denken.
- ☐ Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, daß ich an nichts anderes mehr denken kann.

## U

- ☐ Ich habe in letzter Zeit keine Veränderungen meines Interesses an Sex bemerkt.
- ☐ Ich interessiere mich jetzt weniger für Sex als früher.
- ☐ Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sex als früher.
- ☐ Ich habe das Interesse an Sex völlig verloren.